Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der
Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

Beeinflussung der Wundheilung durch den postoperativen Abfall des Faktor XIII

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
HANS-JOACHIM BLESSING
aus Tübingen

1983

UNIV.
CALIF.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543907_0049

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der
Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

Beeinflussung der Wundheilung durch den postoperativen Abfall des Faktor XIII

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
HANS-JOACHIM BLESSING
aus Tübingen

1983

Dekan: Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Kummer
2. Berichterstatter: Professor Dr. W. Heller

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.1.	Einleitung	1
1.2.	Faktor XIII	1
1.2.1.	Historischer Überblick	1
1.2.2.	Biochemie und Wirkungsweise	1
1.2.2.1.	Molekularer Aufbau	2
1.2.2.2.	Aktivierung des Faktor XIII	3
1.2.2.3.	Mechanismus der Fibrinstabilisierung	6
1.3.	Faktor XIII-Mangel	7
1.3.1.	Normwerte und Bestimmungsmethoden	7
1.3.2.	Kongenitaler Faktor XIII-Mangel	9
1.3.3.	Erworbener Faktor XIII-Mangel	10
1.4.	Wundheilung	13
1.4.1.	Normale Wundheilung	13
1.4.2.	Gestörte Wundheilung	15
1.5.	Aufgabenstellung	16
2.1.	Methodik	18
2.1.1.	Patientengruppen	18
2.1.2.	Weitere Diagnostikparameter	19
2.1.3.	Untersuchungsmaterial	19
2.1.4.	Bestimmungsmethode	20
2.1.5.	Statistische Methoden	22
3.1.	Ergebnisse	24
3.2.	Vorversuche	24
3.3.	Normalpersonen und Blutkonserven	25
3.4.	Patienten, allgemeine Faktoren und Wundheilung	25
3.5.	Postoperatives Verhalten des Faktor XIII	32
3.6.	Faktor XIII und Wundheilung	37
4.1.	Diskussion	42
4.2.	Schlußbetrachtung	55
5.1.	Zusammenfassung	57
6.1.	Literaturverzeichnis	58

1.1. Einleitung

Faktor XIII ist ein unter verschiedenen Bezeichnungen (Laki-Lorand-Faktor, fibrinstabilisierender Faktor - FSF -, Fibrinase, Plasmatransglutaminase, Fibrinoligase) bekannt gewordener Faktor der Blutgerinnung, dessen Vorhandensein schon vor und auch unabhängig von seinen klinischen Auswirkungen nachgewiesen worden war. Seine Erforschung, die sich zunächst neben der Aufklärung von biochemischen und funktionellen Grundlagen in starkem Maße auf Untersuchungen bei kongenitalem Mangel konzentrierte, sich dann der Pathogenese und klinischen Relevanz erworbener Störungen z.B. in Hinsicht auf die Wundheilung zuwandte, scheint nun auch außerhalb der Hämostaseologie im Rahmen von Arteriosklerosеforschung und Onkologie an Bedeutung zu gewinnen.

1.2. Faktor XIII

1.2.1. Historischer Überblick

Als erster beschrieb 1944 ROBBINS (95) im Rahmen seiner Dissertationsarbeit das Vorhandensein eines noch unbekannten Faktors im Serum, der zusammen mit Calcium-Ionen die Bildung von in schwachen Säuren nicht löslichen Fibringerinnseln zur Folge hatte. Diese Beobachtung wurde 1948 von LAKI und LORAND (59) betätigt, die in weiteren Versuchen zeigen konnten, daß Gerinnsel aus gereinigtem Fibrinogen, gereinigtem Thrombin und Calcium (Ca^{2+}), die zunächst in schwachen Säuren löslich waren, bei Zugabe des hypothetischen Gerinnungsfaktors aus dem Plasma diese Eigenschaft verloren.

1961 fanden dann DUCKERT und seine Mitarbeiter (25), daß sich ein bis dahin ungeklärter Fall von hämorrhagischer Diathese auf die fehlende Fähigkeit des Patienten zur Fibrinstabilisierung zurückführen ließ. In die frühen 60er Jahre fallen auch die ersten bedeutenden Arbeiten über die biochemischen Eigenschaften des FSF sowie über seine physiologische Wirkungsweise. Im Jahre 1963 wurde der FSF schließlich nach den Kriterien des International Committee on Thrombosis and Haemostasis offiziell als Blutgerinnungsfaktor anerkannt und erhielt die Bezeichnung Faktor XIII (48).

1.2.2. Biochemie und Wirkungsweise

Wie sich bereits aus den eingangs erwähnten Bezeichnugen des Faktor XIII entnehmen läßt, hat dieser aus biochemischer Sicht die Wirkung einer

UNIV. LAIBACH USB.

Transglutaminase (72). Allerdings ist die Transglutaminasewirkung nicht auf das Blutplasma beschränkt, sondern läßt sich auch in Thrombozyten (27), in Arterienwänden (7), in Leber (30) und Placenta (12) sowie in verschiedenen Geweben (115) nachweisen. Entsprechende Befunde über Faktor XIII-ähnliche Enzymaktivitäten ergaben sich auch im Rahmen von Untersuchungen bei Ratten und Meerschweinchen (53).

Nach den Ergebnissen von DVILANSKY et al (27) enthalten weder Leukozyten noch Erythrozyten eine Substanz mit Transglutaminasewirkung, wenn auch nach der Lyse von Erythrozyten eine solche Enzymwirkung zwar nachweisbar, jedoch nicht zur Stabilisierung von Fibringerinnseln ausreichend war. Die Bedeutung des in den Thrombozyten in hoher Konzentration vorhandenen Faktor XIII - der Faktor XIII-Gehalt des Blutes verteilt sich ungefähr im Verhältnis 1 : 1 auf Plasma und Thrombozyten (75) - ist ebenfalls noch ungeklärt. So scheint er trotz widersprüchlicher Ergebnisse weder Einfluß auf die Thrombozytenfunktion noch auf die Blutgerinnung zu haben. Auch ein Austausch mit dem Faktor XIII des Plasmas konnte bis jetzt nicht nachgewiesen werden. Allerdings enthalten bei kongenitalem Mangel auch die Thrombozyten keinen FSF. Eine kurze Zusammenfassung über diese Problematik findet sich bei KITCHENS et al (53).

Syntheseort für den Faktor XIII der Thrombozyten sind die Megakaryozyten des Knochenmarks (75), während der Plasmafaktor XIII wahrscheinlich in der Leber gebildet wird (1, 117). Über die Bildung der Gewebesubstanzen mit Transglutaminasewirkung liegen noch keine gesonderten Forschungsergebnisse vor.

1.2.2.1. Molekularer Aufbau

Hinsichtlich der molekularen Struktur kann man die verschiedenen fibrinstabilisierenden Faktoren in zwei Gruppen einteilen, zum einen den Placenta- bzw. Thrombozyten-Faktor XIII, zum anderen den Plasmafaktor XIII. Die beiden ersteren stimmen in der Struktur ihrer Polypeptidketten weitgehend überein (12), haben gleiche physikalische Eigenschaften und ein Molekulargewicht, das von verschiedenen Autoren mit ungefähr 160 000 angegeben wird (12, 102) und das sich auf zwei identische, durch Wasserstoffbrücken miteinander verbundene Untereinheiten verteilt.

Der Aufbau des Plasmafaktor XIII ist etwas komplexer. Es konnte jedoch mit Hilfe vergleichender immunologischer Untersuchungen nachgewiesen

werden, daß er eine Antigenverwandtschaft mit dem aus Thrombozyten bzw. Placenta isolierten FSF aufweist (10, 12). Die Angaben über sein Molekulargewicht schwanken zwischen 290 000 und 350 000 (12), die sich zu ungefähr gleichen Teilen auf das enzymaktive Zentrum - je nach Autor als A_2 (12) oder a_2 (102) - und ein wahrscheinlich mit Trägerfunktion ausgestattetes Protein - mit S (12) oder b_2 (102) bezeichnet - verteilen. BOHN et al (12) gelang es, den Placentafaktor an die Untereinheit S des Plasmafaktors anzulagern, und sie erhielten dabei auf additivem Wege ein Molekulargewicht von 340 000. Neuere Untersuchungen ergaben mit Hilfe der vergleichenden Gelelektrophorese wieder etwas andere Zahlen für das Molekulargewicht, vor allem was die Aufteilung in die Untereinheiten des Plasmafaktors anbelangt, doch bewegen sich diese auch im relativ engen Rahmen der obigen Werte (74).

1.2.2.2. Aktivierung des Faktor XIII

Normalerweise liegt der in einem thermolabilen Komplex an Fibrinogen gebundene FSF als inaktives Proenzym vor. In diesem Zustand läßt er sich elektrophoretisch der α_2-Globulin-Fraktion zuordnen. Als gereinigtes Enzym wandert er dann mit den β_2-Globulinen (90). Eine Vielzahl von Untersuchungen (74, 102) ergab, daß verschiedene körpereigene und körperfremde Substanzen durch Proteolyse das inaktive Proenzym in seine aktive Form überführen können. Eine autokatalytische Aktivierung von Faktor XIII durch Faktor $XIII_a$, wie sie ursprünglich ebenfalls vermutet wurde (56), ist allerdings nicht möglich (102).

Der normale Aktivierungsprozeß läuft jedoch über die Endopeptidase Thrombin (16) unter Auflösung des A_2S-Moleküls und unter Abspaltung eines Polypeptids von 36 Aminosäuren vom N-terminalen Ende der A-Untereinheiten (109). Gegensätzliche Meinungen bestehen in diesem Zusammenhang bezüglich der Rolle, die die Calcium-Ionen bei der Aktivierung spielen. Ältere Untersuchungen ergaben, daß die proteolytische Thrombinwirkung nur in Anwesenheit von Calcium-Ionen die erwünschte Aktivierung bewerkstelligen kann, wobei man diese Ergebnisse insofern mit gewisser Einschränkung betrachten könnte, als beim einen die Versuche mit aus Rinderplasma gewonnenem Faktor XIII durchgeführt wurden (66) und beim anderen aufgrund des Versuchsablaufes keine ganz klare Trennung zwischen Faktor XIII-Aktivierung und Faktor $XIII_a$-Wirkung möglich ist (16). Neuere Forschungen

ergaben auch, daß Calciumionen für die Thrombinwirkung nicht benötigt werden, daß ihr Vorhandensein erst bei hohen, unphysiologischen Thrombinkonzentrationen eine geringe Verstärkung der maximalen Faktor XIII-Aktivierung mit sich bringt (74) und daß außerdem bei Zugabe des Komplexbildners EDTA sogar leicht höhere Zwischenwerte erreicht werden (114). Dem stehen jedoch die Ergebnisse von COOKE et al (18) und CURTIS et al (22, 23) entgegen, die den Aktivationsvorgang unterteilen in die Abspaltung der Aminosäurenketten von den A-Untereinheiten durch Thrombin und die Trennung der A_2- und S-Bestandteile unter Freilegung des aktiven Zentrums mittels Calcium oder anderer zweifach positiv geladener Ionen. Zur Bekräftigung ihrer Ergebnisse weisen sie außerdem darauf hin, daß bei der Verwendung von Thrombozytenfaktor XIII keine Calciumionen für die Aktivierung notwendig sind. Dieser Widerspruch muß, da sonstige sichere Erklärungsmöglichkeiten nicht vorhanden sind, wohl methodisch bedingt sein, auch wenn dies angesichts fehlender größerer Unterschiede bei den verschiedenen Untersuchungsmethoden nur schwer nachvollziehbar sein dürfte. So findet sich auch bei keinem der obengenannten Autoren eine Erklärung bezüglich der Genese dieser so extrem differierenden Ergebnisse.

Einen zusätzlichen interessanten Aspekt bieten noch McDONAGH et al (74), die zeigen konnten, daß in einer calciumabhängigen Reaktion die Faktor XIII-Aktivierung auch über den aktivierten Stuart-Prower- Faktor (X_a) erfolgen kann und daß nur in sehr hohem Maße gereinigte Thrombinkonzentrate nicht mit diesem Faktor X_a verunreinigt sind. Diese Form der Doppelaktivierung hätte zur Folge, daß der Faktor XIII schon auf einer früheren Stufe des Gerinnungssystems aktiviert werden könnte (s. Abb. 1). Außerdem scheint der aktivierte Stuart-Prower-Faktor in Kombination mit Thrombin für die Funktion der Wirkungskontrolle im intakten Zusammenspiel von Aktivierung und Inaktivierung des FSF verantwortlich zu sein.

Der Gesichtspunkt einer ausbleibenden Aktivierung bei Vorhandensein von Inhibitoren wird an späterer Stelle (1.3.3.) noch angesprochen werden. Mit abgeschlossener Aktivierung besteht der Faktor $XIII_a$ also nur noch aus den A-Untereinheiten, die im Gegensatz zum potentiellen Trägerprotein S über die für die Enzymwirkung notwendigen freien SH-Gruppen verfügen (76).

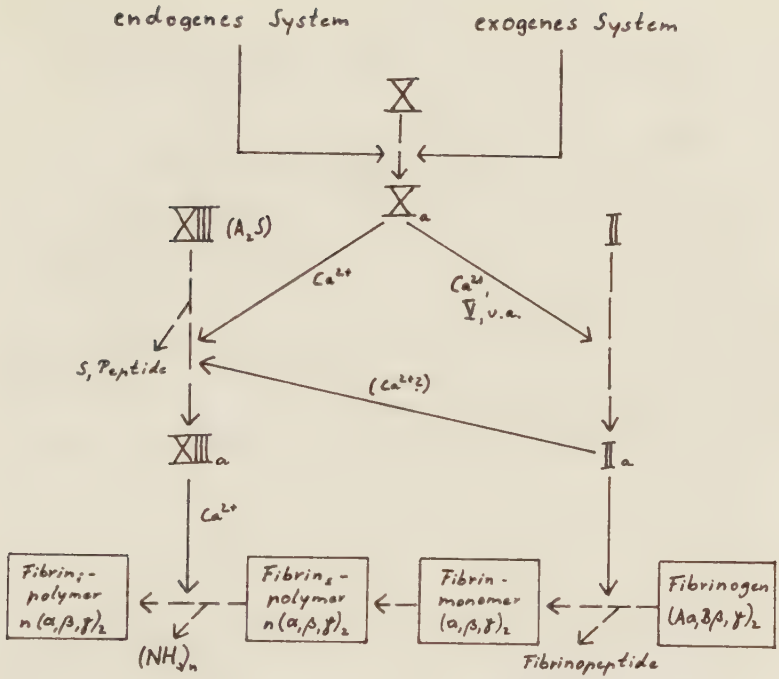


Abb. 1: Schema der Faktor XIII-Aktivierung und Fibrinstabilisierung (mod. nach WITZKE (119); ⟶ Aktivierung — → Umwandlung)

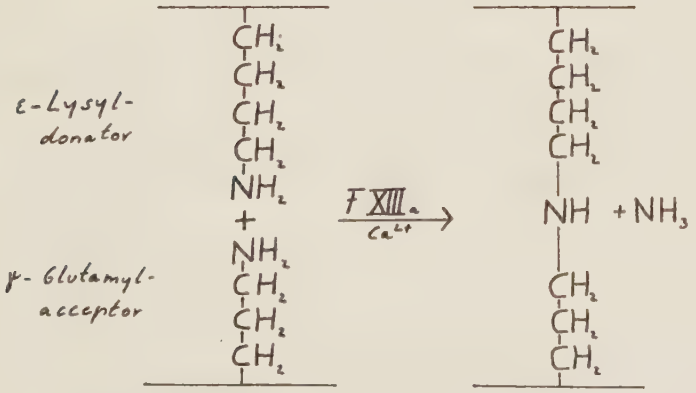


Abb. 2: Transamidationsreaktion (nach LORAND et al (67)).

1.2.2.3. Mechanismus der Fibrinstabilisierung

Aufbau und Stabilisierung eines Fibringerüstes stellen in Aufeinanderfolge verschiedener physikalischer und chemischer Prozesse Ziel und Zweck aller Vorgänge des Gerinnungssystems dar.

Fibrinogen ist ein Plasmaglykoprotein mit einem Molekulargewicht von 340 000 und liegt normalerweise im Plasma bei einer Halbwertzeit von 4 bis 5 Tagen in einer Konzentration von 200 bis 300 mg/100 ml vor. Es besteht aus drei Paaren von Polypeptidketten $(A\alpha, B\beta, \gamma)_2$, die symmetrisch angeordnet und untereinander durch Disulfidbrücken verbunden sind (73). Unter Einwirkung von Thrombin werden nun von den N-terminalen Enden der α- bzw. β-Ketten die Fibrinopeptide A und B abgespalten (73) (Abb. 1). Durch diesen proteolytischen Vorgang ändert sich die Molekülstruktur des Fibrinmonomers, es werden Zentren für die anschließende Polymerisation frei (47).

Dem widersprechen neuere Untersuchungen von WILTZIUS et al (118), die zu dem Schluß kamen, daß die Fibrinpeptidabspaltung ohne größere Konformationsänderung abläuft. Dieses gegensätzliche Ergebnis führen sie auf die Tatsache zurück, daß sie als erste Fibrinmonomere vor Einsetzen der Polymerisationsvorgänge untersucht haben. Da die von HUDRY-CLERGEON et al (47) entwickelten Modelle jedoch für das Verständnis der Vorgänge während der Fibrinogen- Fibrin-Umwandlung sehr gut geeignet sind, sollen sie mit die Grundlage dieses Abschnittes bilden, wobei ein möglicher, für den klinischen Rahmen dieser Arbeit allerdings weitgehend bedeutungsloser Fehler in Kauf genommen wird.

Zwischenmolekulare Kräfte - vor allem Wasserstoffbrückenbindungen - bewirken dann die Aggregation der einzelnen Fibrinmonomere zum sichtbaren, in schwachen Säuren löslichen $Fibrin_s$, eine Bezeichnung, die auf LAKI und LORAND (59) zurückgeht. An dieser Stelle der Fibrinpolymerisierung greift nun der aktivierte fibrinstabilisierende Faktor ein. Bei einer Plasmakonzentration von ungefähr 2 mg/100 ml (10) entspricht die Menge des umgewandelten Fibrins dem 11 000-fachen seines eigenen Molekulargewichtes (63). Dabei liegt die entscheidende Bedeutung des Faktor $XIII_a$ in der Ausbildung kovalenter γ-Glutamyl- ε-Lysyl-Bindungen unter Abspaltung von NH_3 (64, 72), was von PISANO et al (86) bestätigt wurde, denen der Nachweis gelang, daß bei schwerem Faktor XIII-Mangel keine Bindungen des obengenannten Typs existieren (Abb. 2). Außerdem ist seine Effektivität um so größer,

je weiter die Fibrinpolymerisation fortgeschritten ist, obwohl er auch in der Lage ist, Verbindungen in hochkonzentrierten Fibrinogenlösungen zu knüpfen (47, 50, 102).

Das so entstandene, mechanisch belastbare, dreidimensionale Netzwerk des in schwachen Säuren unlöslichen $Fibrin_i$ (59), für dessen Bildung die Anwesenheit von Calciumionen unbedingt notwendig ist (114), entsteht in zwei Schritten. Zunächst werden die γ-Ketten hintereinandergeschaltet, ein Vorgang, der nur wenige Minuten benötigt, dann folgen die langsamer ablaufenden Querverbindungen über die α-Ketten, deren vollständige Vernetzung nach ungefähr zwei Stunden abgeschlossen ist (92, 102). Dabei werden doppelt so viele Verknüpfungen zwischen α-Ketten wie zwischen γ-Ketten hergestellt, insgesamt sechs an der Zahl, während die β-Ketten an den intermolekularen Bindungen unbeteiligt bleiben (86). So gesehen erscheint es nicht ganz schlüssig, wie DÜRR et al (26) zu dem Ergebnis gelangten, daß bei normal ablaufender Gerinnung pro Mol Fibrin 8 Mol Ammoniak freigesetzt werden können.

Unklarheit herrscht noch über die Menge von Faktor XIII, die notwendig ist, um zu einer vollständigen Ausbildung der γ-Dimere zu gelangen. So finden sich Untersucher, die eine Faktor XIII-Konzentration von 1 % für ausreichend halten (101), andere können bei 5 % keine γ-Monomere mehr nachweisen (35), und eine dritte Gruppe konnte erst bei Konzentrationen oberhalb von 30 % eine normale γ-Vernetzung feststellen (92).

Weitgehende Einigkeit besteht in der Literatur jedoch darüber, daß in Abhängigkeit von der Faktor XIII-Aktivität und damit vom Grad der α-Polymerisierung die Resistenz des Fibringerinnsels gegenüber fibrinolytisch wirksamen Substanzen wie Plasmin zunimmt (4, 36, 65, 78, 101, 106). Dem steht zwar eine neuere Arbeit von RAMPLING (89) entgegen, seine Beweisführung ist jedoch nicht überzeugend, so daß sie ebensowenig wie die Ergebnisse von HAVERKATE (39) ernsthaft neue Diskussionen auslösen dürfte.

1.3. Faktor XIII-Mangel

1.3.1. Normwerte und Bestimmungsmethoden

Der genauen Definierung eines Normbereiches für den FSF steht eine Vielzahl von z.T. sehr stark variierenden Untersuchungsergebnissen im Wege, die sich allerdings häufig mit Hilfe der unterschiedlichen Bestimmungsmethoden

erklären lassen. Darum sollen an dieser Stelle die wichtigsten Nachweismethoden - wenn auch ohne Berücksichtigung ihrer zahlreichen Modifikationen - kurz skizziert werden.

Das Testprinzip, das z.Z. auf dem Gebiet der Faktor XIII-Bestimmung aus wissenschaftlicher Indikation wegen seiner Empfindlichkeit, Spezifität und guten Reproduzierbarkeit am häufigsten Verwendung findet, beruht auf der Inkorporation von Aminen in Casein nach vorausgehender Hitzedenaturierung des Fibrinogens. Dabei dient entweder ^{14}C-Putrescin (27) oder das fluoreszierende Monodansylcadaverin (68) als Substrat für den aktivierten Faktor XIII. Recht genaue Ergebnisse erhält man auch durch die immunologische Bestimmung mit Hilfe eines Anti-Faktor-XIII-Serums (11). Dieses Prinzip hat allerdings den Nachteil, daß nicht nur der im Rahmen der Fibrinstabilisierung wirksame, aktivierte Plasmafaktor XIII, sondern auch seine Proenzym-Form erfaßt werden.

Außerdem findet man bei mehreren Autoren noch eine indirekte Bestimmungsmethode über die bei der Transglutaminierung freigesetzte Ammoniakmenge (26), den auf der Hemmbarkeit von Faktor XIII beruhenden Monojodazetat-Toleranztest (104) sowie die Prüfung der Gerinnselfestigkeit in 5-molarer Harnsäure oder 2 %iger Monochloressigsäure (25), wobei letztere nur als Screening-Test zum Nachweis von kongenitalem Faktor XIII-Mangel Verwendung findet, da erst Konzentrationen kleiner als 2 % angezeigt werden. Alle diese Methoden sind jedoch aufgrund des langwierigen oder auch ungenauen Bestimmungsverfahrens, wegen ihres geringen Empfindlichkeitsbereiches oder auch vom wirtschaftlichen Standpunkt aus gesehen für die normale medizinische Diagnostik ungeeignet. Dieses Problem war Grundlage für die Suche nach sogenannten Faktor XIII-Schnelltests, die einen vernünftigen Kompromiß zwischen Exaktheit und routinemäßiger Durchführbarkeit der Bestimmung bieten sollen (49, 51).

Aufgrund all dieser quantitativen oder auch nur qualitativen Nachweismethoden und wegen der unterschiedlichen Handhabung der Ergebnisse können die Angaben verschiedener Autoren bezüglich der Mittelwerte bzw. Normbereiche oft nur bedingt miteinander verglichen werden. So finden sich in der Literatur ältere Untersuchungen, bei denen durch Bewertung von Fibringerinnseln Maßzahltabellen erstellt wurden, und der höchste auf diese Weise erreichbare Wert mit 100 % gleichgesetzt wurde (1). Andere Autoren definieren ihren eigenen 100 %-Normalwert mit Hilfe des Durchschnittes aus den Werten von 36 untersuchten Normalpersonen (46).

Ein weiteres Problem entsteht durch die erfahrungsgemäß interindividuell stark variierenden Werte der Blutgerinnungsparameter. So kamen einige Autoren bei der Bestimmung ihrer Normbereiche (Mittelwert $\pm$ 2 s) auf untere Grenzwerte, die nach der vorherrschenden klinischen Ansicht mehr oder weniger deutlich im pathologischen Bereich anzusiedeln sind (27, 117). Ebenso fand BOHN (9) 1974 bei der Untersuchung von 42 sogenannten Normalpersonen mit Hilfe seines exakten immunologischen Bestimmungstestes Werte von 30 bis 160 % für die A-Untereinheit.

Mit dem von LORAND et al (68) entwickelten Nachweis mittels der Monodansylcadaverin-Inkorporation entstand neben den üblichen Prozentangaben ein weiteres Klassifizierungsschema, die FSF units/ml plasma. Erfreulicherweise finden sich hier bei mehreren Autoren recht gut übereinstimmende Mittelwerte, die allesamt durch Bestimmung der Faktor XIII-Aktivität an zahlreichen Normalpersonen gewonnen wurden und zwischen 19 bzw. 24 U/ml schwanken (41, 53).

Am sinnvollsten für den täglichen klinischen Gebrauch erscheint jedoch die Angabe der Faktor XIII-Menge in Prozent des 100 %-Normalwertes, wie man sie bei BOHN et al (11), BOUHASIN et al (13), McDONAGH et al (75) und ZÖLLER (120) findet, deren an Normalpersonen bestimmte Mittelwerte bei unterschiedlicher Angabe des Normbereiches um die 100 %-Marke schwanken.

1.3.2. Kongenitaler Faktor XIII-Mangel

Der Tatbestand eines genetisch bedingten Faktor XIII-Mangels wurde zum ersten Mal 1961 evident (25). Seither wurden auf der ganzen Welt über 100 Fälle publiziert (53), so daß man für den kongenitalen Faktor XIII-Mangel eine größere Häufigkeit annehmen kann als beispielsweise für das Fehlen des Stuart-Prower-Faktors. Formal-genetisch betrachtet handelt es sich dabei um einen autosomal rezessiven Erbgang (90), der Verdacht auf eine geschlechtsgebundene Vererbung, gegründet auf das deutlich häufigere Auftreten beim männlichen Geschlecht (94), ließ sich nicht bestätigen. Das klinische Bild einer hämorrhagischen Diathese findet sich nur bei homozygotem Mangel (90), heterozygote Merkmalsträger sind frei von jeglicher Blutungssymptomatik und lassen sich auch nur schwer nachweisen (27).

Charakteristisch für eine Faktor XIII-Mangel-Blutung ist das Fehlen jeglicher Abnormitätszeichen bei den üblichen Gerinnungstests. Einzig und allein

im Thrombelastogramm zeigen sich mit einer niedrigeren Amplitude und einem schnelleren Amplitudenabfall deutliche Veränderungen (25, 29, 75). Zusammenstellungen weiterer mehr oder weniger häufig auftretender klinischer Manifestationen finden sich bei mehreren Autoren (29, 53, 90, 119). Hier seien nur die bei fast allen Fällen in den ersten beiden Lebenswochen auftretenden Nabelschnurblutungen (24), die meist erst mit einer Latenz von 12 bis 36 Stunden nach einem Trauma einsetzenden Sickerblutungen sowie die ebenfalls nicht seltenen, u.U. ad exitum führenden intracraniellen Blutungen erwähnt (90). Zur Beseitigung der hämorrhagischen Diathese genügen bereits außerordentlich geringe Mengen an Faktor XIII. Die leicht differierenden Werte von 2 % (25), 1 % (53) und 0,5 % (2) lassen sich wohl dadurch erklären, daß diesbezügliche Untersuchungen immer nur an Einzelpersonen durchgeführt werden konnten.

1.3.3. Erworbener Faktor XIII-Mangel

Den schweren kongenitalen Mangelerscheinungen sind die verschiedenen Formen des erworbenen Faktor XIII-Mangels gegenüberzustellen, die jedoch - mit Ausnahme mancher Inhibitoren - keine Zeichen aus dem Symptomenkreis der hämorrhagischen Diathese aufweisen. Theoretisch gibt es drei verschiedene Erklärungsmöglichkeiten für diesen Befund: Verminderte Synthese, gesteigerter Abbau oder intravasale Inaktivierung. Folgende vier Gruppen lassen sich dabei unterscheiden:

1. Physiologisch niedrige Werte,
2. Inhibitoren des Faktor XIII-Mechanismus,
3. Krankheiten, die mit verminderter Faktor XIII-Aktivität einhergehen,
4. postoperativer Abfall von Faktor XIII.

Ad 1:

Der während der Schwangerschaft erfolgende Faktor XIII-Abfall erreicht um den Zeitpunkt des Geburtstermines mit ungefähr 50 % des Normalwertes seine niedrigste Aktivität, hat jedoch keinen Krankheitswert (19). Verminderte Aktivität zeigen auch Feten mit 25 % und Neugeborene mit ungefähr 50 % des Erwachsenennormalwertes, wobei nach drei bis vier Wochen der Normbereich erreicht ist (13, 41). Als Ursache für diese Faktor XIII-Reduzierung wird ein Sicherungsmechanismus gegen das Auftreten von Fibringerinnseln diskutiert (41).

Ad 2:

Für die Wirkungsweise von Inhibitoren gibt es mehrere Möglichkeiten: Behinderung der Vorgänge, die zur Aktivierung des Faktor XIII führen, Störung der Transglutaminasereaktion sowie Blockade der Bindungsstellen der Fibrinmoleküle. Wenn diese erworbenen Inhibitoren auch relativ selten sind, so läßt sich doch ein deutliches Übergewicht von Patienten erkennen, die zuvor einer tuberkulostatischen Therapie mit Isoniazid unterzogen wurden (90). Die häufig schweren hämorrhagischen Diathesen lassen sich durch Gabe von Plasma, Faktor XIII-Konzentraten u.ä. nicht bessern. Es sind aber Fälle bekannt geworden, bei denen die Inhibitoren zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr nachweisbar waren (53).

Die einfachsten, denkbaren Inhibitoren stellen Amine mit der Aminosäure Glycin in N-terminaler Position dar (67). Ebenso läßt sich die Faktor XIII-Wirkung auf nicht kovalent gebundene Fibrinpolymere durch Monojodessigsäure hemmen (63, 104). Auch die Markierung der Donator- oder Akzeptorgruppe für die Transglutaminasereaktion durch Glutamyl- bzw. Lysyl-Gruppen wird im Zusammenhang mit chronischen Nierenerkrankungen diskutiert (88). Außerdem können SH-Gruppen blockierende Substanzen wie z.B. Hg-haltige Diuretika zu einer kurzzeitigen Interferenz mit Faktor XIII führen, die sich allerdings bei schwerer Leberdekompensation bis auf 36 Stunden ausdehnen kann (83). Krankheitsbilder, die mit erworbenen Inhibitoren einhergehen können, sind zwar bis jetzt nur sehr wenige bekannt, das Interesse gilt hierbei neben dem chronischen Nierenversagen aber vor allem der Dysproteinämie bei schweren chronischen Lebererkrankungen (14, 69).

Ad 3:

Die ersten umfangreichen Untersuchungen auf diesem Gebiet wurden 1964 von NUSSBAUM und MORSE (83) durchgeführt. Zu den von ihnen gefundenen Krankheitsbildern gab es in späteren Jahren nur noch einzelne Ergänzungen oder Bestätigungen bereits vorhandener Befunde. Einen Überblick über die wichtigsten Krankheiten und die diesbezüglichen Ergebnisse verschiedener Autoren soll Tab. 1 bieten, wobei kein Anspruch auf Vollständigkeit erhoben wird (s. auch 90).

Deutliche Unterschiede, wie sie bei den Lebererkrankungen sowie den myelo- und lymphoproliferativen Krankheitsbildern bestehen, lassen sich dabei hauptsächlich auf zwei Ursachen zurückführen. Zum einen spielt

es eine Rolle, ob die Untersuchung auf ein ganz bestimmtes Krankheitsbild konzentriert war, z.B. auf Patienten mit schwerer Leberzirrhose (54) oder akuter Leukose (38, 91) oder ob ein größeres Spektrum von pathologischen Veränderungen betrachtet wurde (70, 83). Zum anderen bestehen mehr oder weniger deutliche methodische Unterschiede, hervorgerufen beispielsweise durch verschiedene Nachweismethoden oder die Zugabe des Faktor XIII-Aktivators Cystein zum Versuchsansatz (40). Eine sichere Erklärung für die extrem differierenden Werte bei Nierenerkrankungen ist nicht bekannt.

Autor	Leber	Leukose	Niere	Tumor + M	Tumor - M	Verschiedenes
(1)	+	+			+	Polyzythämia vera
(21)	30/36		23/31			15/17 DIC
(38)		30/52				
(40)	0/32		4/216	1/1	1/11	15/19 DIC 4/4 erosive Gastritis 2/39 tiefe Thrombose
(54)	32/45		0/38			
(70)	39/145	21/39	4/13	8/20	11/41	1/4 Lupus erythemat.
(83)	28/86	22/70		21/28	4/29	7/14 pern. Anämie 5/20 Kollagenkrankh.
(88)			22/44			
(91)		12/12				
(93)	+					Tbc, Meningitis
(117)	6/24					
(120)		15/30		17/30		

Tab. 1: Untersuchungsergebnisse verschiedener Autoren zum erworbenen Faktor XIII-Mangel.

Es ist jeweils die Zahl der FSF-Mangel-Patienten in Beziehung zur Gesamtzahl der Untersuchten gesetzt. Leber = akute/chronische Lebererkrankung; Leukose = myelo-/lymphoproliferative Erkrankungen; Niere = chronische Nierenerkrankungen mit oder ohne Insuffizienz; Tumor +/- M = +/- Metastasen.

Ad) 4:

Eine Sonderform der erworbenen Faktor XIII-Mangelzustände stellt der postoperative Abfall des FSF dar. Nachdem THIES et al (111) 1967 zeigen konnten, daß bei allen ihren Patienten mit postoperativem Platzbauch ein starker Faktor XIII-Mangel vorlag, wurde auch auf dem Gebiete der Chirurgie die Faktor XIII-Forschung intensiviert, was sich in einer Vielzahl

von Publikationen dokumentierte (3, 17, 21, 26, 31, 33, 34, 44, 45, 46, 52, 61, 82, 97, 100, 103, 112). Die niedrigsten Faktor XIII-Werte wurden bei komplikationslosem postoperativem Verlauf in Abhängigkeit von Schweregrad und Dauer der Operation allgemein zwischen dem zweiten und sechsten postoperativen Tag gefunden, allerdings mit Ausnahme der Arbeit von KIDESS et al (52), die bei gynäkologischen Operationen den stärksten Faktor XIII-Abfall ungefähr zwei Stunden nach Ende des Eingriffes feststellen konnten.

Besonderes Interesse galt dabei den Beobachtungen von BECK et al (4), die einen Einfluß von Faktor XIII über die Ausbildung eines stabilisierten Fibringerüstes auf die Wundheilung nachweisen konnten.

1.4. Wundheilung

Die komplikationslose Wundheilung stellt ein Problem besonderen Interesses für die Chirurgie dar, da Wundheilungsstörungen zu den häufigsten Folgen eines operativen Eingriffes zählen. So finden sich zahlreiche Publikationen, die sich mit den positiven und negativen Einflüssen verschiedener Substanzen während jeder Phase der gesetzmäßig ablaufenden Wundheilung beschäftigen. Hier soll nur ein kurzer Abriß der wichtigsten Gesichtspunkte und Definitionen erfolgen. Ausführlichere Darstellungen finden sich vor allem bei HERNANDEZ-RICHTER et al (42), LINDNER et al (62) und SCHMITT (99).

1.4.1. Normale Wundheilung

Die normale Wundheilung verfolgt nacheinander folgende drei Ziele:

1. Schneller Wundverschluß zur Vermeidung von Austrocknung und Wärmeverlust sowie zum Abschluß gegen exogene Faktoren,
2. Abräumung von Trümmern im Wundgebiet,
3. Gewebeneubildung, die meist als Defektheilung abläuft und sich bis zur vollständigen Verfestigung über Jahre hinziehen kann.

Nach biologischen, morphologischen und biochemischen Gesichtspunkten läßt sich die Wundheilung in drei Phasen einteilen:

I. Exsudative oder Entzündungsphase:

Die initialen, entzündlichen Gefäßreaktionen münden in den Zustand der Stase bei gleichzeitig erhöhter Permeabilität. Das fibrinhaltige Exsudat enthält große Mengen von neutrophilen Granulozyten und

Makrophagen, die mit Hilfe ihrer proteolytischen Enzyme zum Abbau des zerstörten Gewebes führen und 48 bis 72 Stunden nach Wundsetzung mit Ende der exsudativen Phase ihre maximale Konzentration im Wundgebiet erreichen (107).

II. Proliferative Phase:

Während die exsudative Phase durch die vorhandenen Makrophagen und die Gewebsazidose gekennzeichnet ist, sind für das proliferative Stadium eine ständige Zunahme von Fibroblasten sowie eine überschießende Kapillarsprossung charakteristisch, die nicht nur für die einsetzende Synthese von sauren Glykosaminglykanen für die Grundsubstanz und von säurelöslichem Kollagen ausschlaggebend sind, sondern auch den Abbau des Fibringerüstes und die Verbesserung des O_2/CO_2-Verhältnisses bewirken. Bei ungestörter RNS- bzw. DNS-Synthese geht die proliferative Phase in den letzten Abschnitt der Wundheilung über, wobei die Sekretion von Kollagen in die als Matrix dienende Grundsubstanz ständig zunimmt und bereits erste Anzeichen einer Stabilitätszunahme im Wundgebiet deutlich werden.

III. Reparative Phase:

Sie beginnt um den fünften Tag nach Wundsetzung und geht vor allem mit differenzierenden Prozessen einher. So werden die Kollagenfasern parallel angeordnet, nehmen an Dicke zu und bilden schließlich ein dreidimensionales Netzwerk, während gleichzeitig der Wassergehalt der Grundsubstanz abnimmt und die Migration der Epithelzellen einsetzt. Die mechanische Belastbarkeit der Wunde, die parallel mit dem Kollagengehalt ansteigt, erreicht bei ungestörtem Ablauf der Wundheilung nach ungefähr zwei Wochen ihr erstes Maximum (57).

Die positive Beeinflussung der Wundheilung durch verschiedene Faktoren, die meist nur einen unspezifischen, beschleunigenden Einfluß ausüben, kann aus Tab. 2 entnommen werden.

Die fördernde Wirkung einer Zink-Substitution konnte nicht bei allen Tierversuchen nachgewiesen werden. Allerdings besteht kein Zweifel darüber, daß Zink einerseits für einen ungestörten Heilungsablauf notwendig ist, andererseits aber postoperativ mehr oder weniger deutlich abfällt. Neuerdings werden zusätzlich noch andere Faktoren wie Calcitonin, Speicheldrüsenhormon oder Streß bezüglich ihrer wundheilungsfördernden Wirkung diskutiert.

Hormone	Blutgerinnungssubstanzen
STH + TSH	Fibrin (87)
Testosteron (?)	Thrombin (87)
Mineralocorticoide	Faktor XIII (4, 33, 55, 71)
Insulin	
Sonstiges: Zink	Kollagen
O_2	Histamin
Vit A	Proteinaseinhibitoren (17, 26)

Tab. 2: Wundheilungsfördernde Substanzen (sofern keine Angabe, Lit. bei HERNANDEZ (42), LINDNER (62) und SCHMITT (99).

1.4.2. Gestörte Wundheilung

Wundheilungsstörungen gehören zu den unerwünschten, aber leider nicht seltenen Folgen chirurgischer Tätigkeit, obwohl sie in der Häufigkeit ihres Auftretens meist unterschätzt werden. Sie führen immer zu sogenannter sekundärer Wundheilung und sind durch ein Auseinanderweichen der Wundränder gekennzeichnet, wobei die entstehende Gewebslücke mit Granulationsgewebe ausgefüllt werden muß (57). Darunter sind all jene Komplikationen subsumiert, die spontan oder über chirurgische Reintervention zur Wiedereröffnung der Wunde führen, wie Hämatome, Serome, Eiterungen, Dehiszenzen, vollständige Bauchwandrupturen und Anastomoseninsuffizienzen (31, 34).

Dem steht die reiz- und reaktionslose primäre Wundheilung gegenüber, die zu erreichen das Ziel fast jeder Wundbehandlung ist.

Neben bakteriellen Infektionen und anderen exogenen Faktoren spielen bei der gestörten Wundheilung die Grunderkrankungen eine bedeutende Rolle, wobei die einzige Möglichkeit einer verbesserten Heilungstendenz in einem solchen Fall in der Therapie dieses Leidens besteht (s. Tab. 3).

Eine Aufstellung über genetisch bedingte und für die Wundheilung bedeutsame Stoffwechselstörungen findet sich bei HERNANDEZ-RICHTER et al (43), die an gleicher Stelle auch die Auswirkungen verschiedener Arzneimittel auf die Wundfestigkeit detaillierter darstellen. Davon abweichend erwähnt KOSLOWSKI (57) einen positiven Einfluß von Tetrazyklinen und Dextranen auf die Wundheilung. Allerdings sind irgendwelche klinisch erkennbaren Auswirkungen fast nur bei lokaler Anwendung der Antibiotika erkennbar.

Grunderkrankungen:	Hormone:
Anämie	Östrogen, Progesteron
Fe-Mangel (57)	Thyroxin
Vit-Mangel (bes. A, C, K)	ACTH
Exsikkose	
Kachexie	Medikamente:
Diabetes	Kortikosteroide
Adipositas	Antibiotika
Atherosklerose	Zytostatika
Niereninsuffizienz	Antikoagulantien
RES-Dysfunktion (60)	Plasmaexpander
Leberzirrhose	Schmerzmittel
Dysproteinämie	Penicillamin
Sonstiges:	
Alter (5)	Hypophysektomie
bakt. Infektion	Hyperfibrinolyse (17)
Splenektomie	Fibronectin (15)

Tab. 3: Faktoren mit negativem Einfluß auf die Wundheilung (Lit. s. Tab. 2).

1.5. Aufgabenstellung

Nachdem sich in den letzten 15 Jahren mehrere Autoren mit dem postoperativen Faktor XIII-Abfall als möglicher Ursache aller Formen von Wundheilungsstörungen befaßt haben, ist heute eine weitgehende Einigkeit darüber eingetreten, daß Faktor XIII- Werte unter 60 % der Norm ein erhöhtes Risiko für Wundheilungskomplikationen signalisieren (17, 44).

In einer großangelegten retrospektiven Studie mit 27 404 laparotomierten Patienten untersuchten SCHMIDTLER et al (98) die besonderen Risikofaktoren für das Auftreten einer postoperativen Bauchwandruptur, der schwersten Form aller Wundheilungsstörungen mit einer durchschnittlichen Letalität von 35 % (8), die nach THIES et al (111) hochsignifikant mit einem Faktor XIII-Mangel einhergeht. Aufgrund dieser Feststellungen wurden Untersuchungsreihen in Verbindung mit Faktor XIII-Substitution durchgeführt (3, 31, 33, 82), die jeweils zu einer signifikanten Senkung der Rate an Wundheilungsstörungen führten. Weitere Untersuchungen ergaben dagegen kontroverse Ergebnisse bezüglich der Koinzidenz von postoperativem Faktor XIII-Abfall

und dem Auftreten von Wundheilungsstörungen (34, 46, 103,), hinsichtlich der Wertigkeit von praeoperativ gemessenen Faktor XIII-Konzentrationen (28, 34, 44) und über die Prädestination maligner Erkrankungen für den Faktor XIII-Mangel (34, 120).

Mit dieser Arbeit soll nun der Versuch unternommen werden, weiteres Licht in das noch immer nicht ganz geklärte Problemgebiet Malignom - Faktor XIII - Wundheilungsstörung zu bringen und zur Klärung der Wertigkeit eines Faktor XIII-Mangels im Rahmen der Wundheilung beizutragen. Außerdem ist es Ziel der Untersuchungen, einen Abnahmerhythmus für postoperative Faktor XIII-Kontrollen zu finden, der es ermöglicht, bei Risikopatienten mit möglichst großer Sicherheit die Indikation für eine Faktor XIII-Substitution zu stellen, sofern die Werte einen deutlichen postoperativen Abfall vermuten lassen.

2.1. Methodik

2.1.1. Patientengruppen

Vor Versuchsbeginn wurde festgelegt, daß die zu untersuchenden Patienten nicht aus mehreren verschiedenen Teilgebieten der Chirurgie ausgewählt, sondern auf die Abdominalchirurgie beschränkt bleiben sollten, da hier durch die oft nur bedingte Asepsis ein besonders hohes Risiko für Wundheilungsstörungen besteht (8).

SCHRAMM et al (100) erwähnen in ihrer prospektiven Untersuchung über pathogenetische Faktoren der postoperativen Bauchwandruptur als besondere Risikofaktoren u.a. maligne Darmerkrankungen, Blutungen und Peritonitis. Da zudem - wie bereits unter 1.5. angesprochen - über die Signifikanz verminderter Faktor XIII-Werte bei Malignomträgern in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse bestehen (34, 44, 45, 46, 120), wurden für die Untersuchung sowohl Patienten mit Magen-Ca als auch Patienten mit carcinomatösen Veränderungen im Bereich von Sigma und Rectum ausgewählt.

Auf Patienten mit malignen Erkrankungen im Bereich des restlichen Colonrahmens wurde bewußt verzichtet, da sich die am Dickdarm recht häufigen Anastomoseninsuffizienzen (8) neben dem Rectum erfahrungsgemäß vor allem am Colon sigmoideum finden.

Als dritte Gruppe wurden Patienten mit Peritonitis ausgewählt, da neben SCHRAMM et al (100) auch noch andere Autoren (17, 98) den negativen Einfluß dieses Krankheitsbildes auf die Wundheilung erwähnen, bis jetzt aber noch keine genaueren Untersuchungen über eventuelle Zusammenhänge einer Peritonitis mit starkem Faktor XIII-Abfall bekannt sind.

Ob eine längere Zeit bestehende Ulcus-Anamnese oder eine akute Blutung aus dem oberen Gastrointestinaltrakt zu praeoperativ erniedrigten Werten von Faktor XIII oder zu einer verzögerten postoperativen Normalisierung führen können, sollte mit einer vierten Patientengruppe geklärt werden.

Als Risikofaktoren für alle diese Patienten wurden außerdem noch Leberzirrhosen sowie frühe Relaparotomien beachtet.

Als Kontrollgruppe wurden neben Normalpersonen zusätzlich noch Patienten mit der Indikation zur Cholezystektomie untersucht, die einen Vergleichsmaßstab hinsichtlich des postoperativen Abfalls bei einer sogenannten "normalen" Operation bieten sollten.

Des weiteren wurde eine Versuchsreihe über das Verhalten der Faktor XIII-Konzentration während der Aufbewahrung von Blutkonserven bei + 4° C durchgeführt sowie die Faktor XIII-Aktivität in frisch ausdatierten Konserven bestimmt, da sich in der Literatur über diese Fragestellung stark abweichende Ergebnisse finden (27, 111).

2.1.2. Weitere Diagnostikparameter

An Laboruntersuchungen fanden je nach Patientengruppe verschiedene Parameter Beachtung, sofern sie im Rahmen der routinemäßigen Bestimmungen durchgeführt wurden: Hb (vor allem praeoperativ), Hk, Leukozyten, Thrombozyten, Bilirubin, Gesamteiweiß, Leberenzyme, Amylase, Fibrinogen, Gerinnungsuntersuchungen.

Bezüglich des operativen Vorgehens richtete sich die Aufmerksamkeit auf nachstehende Punkte:

Diagnose (wenn irgend möglich durch pathologische Befunde verifiziert), Operationsverfahren (wobei die genaue Operationstechnik nur bei postoperativen Komplikationen analysiert wurde), Operateur, Operationsdauer, Transfusionen, Op-Blut-Bilanz.

Auch postoperativ transfundiertes Blut sowie die Gabe von Humanalbumin, parenteraler Ernährung, Antibiotika oder Thromboseprophylaxe wurden registriert.

Die Beurteilung der Wundheilung erfolgte nach den Berichten der die Verbandwechsel durchführenden Ärzte, wobei im Falle einer Wundinfektion die mikrobiologischen Befunde in die Auswertung miteinbezogen wurden.

Außerdem wurde auch eine Vielzahl von allgemeinen Faktoren betrachtet wie Geschlecht, Alter, Adipositas, Grunderkrankungen, starke AZ-Reduktion, Dauer-Medikationen oder Ergebnisse vorhergehender Untersuchungen.
Eine zusätzliche Bewertung der Risikofaktoren bei den einzelnen Patienten erfolgte unter Zuhilfenahme der von SCHMIDTLER et al (98) zusammengestellten Wertigkeitstabellen.

2.1.3. Untersuchungsmaterial

Durch Venenpunktion wurden bei jeder Blutentnahme 2 ml Citratblut (1 : 10) gewonnen, die unter Vermeidung von Schaumbildung in Zentrifugenröhrchen gegeben und anschließend 10 Minuten bei 3 000 UpM zentrifugiert wurden.

Das überstehende Plasma wurde in Plastikhütchen pipettiert und bei - 20° C bis zur Bestimmung gelagert.

Die Blutentnahme erfolgte zunächst praeoperativ sowie am 1., 2., 3., 4., 5., 6., 8. + 10. postoperativen Tag. Da mit der angewandten Bestimmungsmethode nur Unterschiede in 10 %-Abständen erfaßt werden können und leichte Schwankungen nicht erkennbar sind, wurde das Abnahmeschema beim zweiten Teil der zu untersuchenden Patienten unter möglichst optimaler Koordination mit der routinemäßigen Blutentnahme auf den Stationen modifiziert, wobei neben dem praeoperativen Wert zumindest Proben vom 1., 2. oder 3., 4., 6., 8. oder 9. postoperativen Tag angestrebt wurden.

In einzelnen Fällen wurde die Untersuchung bis zum 22. postoperativen Tag fortgesetzt. In seltenen Fällen, z.B. wenn Patienten infolge zahlreicher Infusionen, Injektionen oder Blutentnahmen keine leicht zu punktierenden Venen mehr aufwiesen oder bereits im frühen postoperativen Verlauf nach Hause entlassen wurden, konnten die oben aufgeführten Schemata nicht ganz eingehalten werden. Ebenso fehlen bei einigen notfallmäßig operierten Patienten (z.B. bei Peritonitis) die praeoperativen Werte.

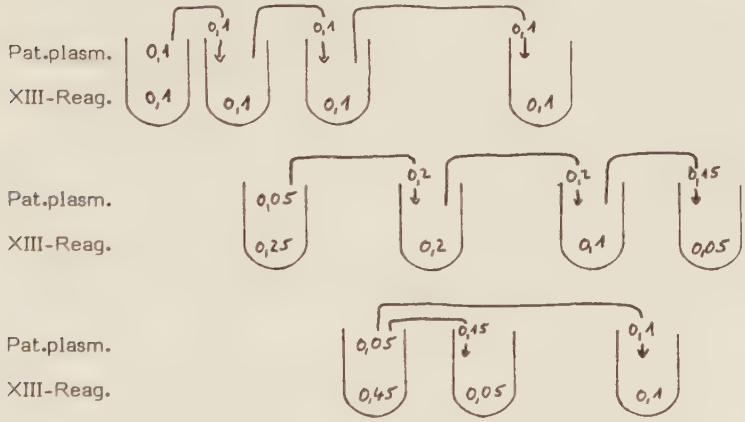
Die Verlaufskontrolle des bei + 4° C gelagerten Blutes ließ sich in nur leicht veränderter Form durchführen. Den Versuchspersonen wurde unter Verwendung des für Blutkonserven üblichen ACD-Puffers Venenblut im Verhältnis 1 : 7 entnommen sowie ein zusätzlicher Kontrollwert mit Citratblut wie oben beschrieben. Das ACD-Blut wurde auf mehrere Glasröhrchen verteilt und im Kühlraum der Blutzentrale gelagert. Am Abnahmetag sowie am 1., 7., 14., 21. + 28. Tag danach wurde jeweils ein Röhrchen entnommen und auf die oben bereits erwähnte Art weiterbearbeitet.

2.1.4. Bestimmungsmethode

Zur Bestimmung des Faktor XIII-Gehaltes der Plasmaproben wurde der von KARGES und HEIMBURGER (51) entwickelte Faktor XIII-Schnelltest verwendet, wobei die Reagenzien freundlicherweise von den Behringwerken AG, Marburg, zur Verfügung gestellt wurden.

Das Prinzip des Testes beruht hierbei darauf, daß über eine Verdünnungsreihe derjenige Probenwert bestimmt wird, der noch zu einer ausreichenden Fibrinstabilisierung führt. Unter Zuhilfenahme des Verdünnungsschemas kann dann der Faktor XIII-Gehalt des Plasmas abgelesen werden.

Da die von den Behringwerken angegebene Verdünnungsreihe nicht ausreichend erschien, wurde sie, wie in Abb. 3 dargestellt, erweitert.



Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12
XIII % ca	10	20	30	40	50	60	67	80	90	100	120
Verdünnung	1:2	1:4	1:6	1:8	1:10	1:12	1:13,5	1:16	1:18	1:20	1:24

Abb. 3: Verdünnungsreihe für den Faktor XIII-Schnelltest.

Diese Verdünnungsreihe läßt sich je nach Bedürfnissen variieren. Beispielsweise kann der Wert 40 % direkt als 1 : 8-Verdünnung hergestellt oder der Wert 90 % unter Umgehung der 1 : 12-Verdünnung aus dem 30 %-Wert erzielt werden. Der Faktor XIII-Schnelltest ist dabei so eingestellt, daß Gerinnsel aus Normalplasmen bis zur 1 : 20-Verdünnung (≙ 100 %) unlöslich bleiben.

Für die Durchführung des Tests benötigt man verschiedene Reagenzien: Gerinnungsfaktor XIII-Schnellreagenz, Calcium-Thrombin-Kaolin- Lösung und 5 %ige Monochloressigsäure. Sie müssen bis auf die Monochloressigsäure aufgrund ihrer begrenzten Haltbarkeit an jedem Bestimmungstag neu angesetzt werden.

Der Versuchsablauf soll hier nur kurz skizziert werden, genaueres kann der Packungsbeilage entnommen werden. Nach Inkubation der zu bestimmenden Probe und Herstellung der Verdünnungsreihe erfolgt der Testansatz

mit 0,05 ml der Plasmaverdünnung und 0,1 ml der Thrombinlösung, der sofort nach Mischung für genau 10 Minuten bei 37° C inkubiert wird. Dann wird unverzüglich 1 ml 5 %ige Monochloressigsäure dazugegeben, kräftig geschüttelt und nach nochmaliger Inkubation von 2 Minuten das Ergebnis abgelesen. Eine positive Bewertung erfolgt für diejenigen Proben, die ein deutlich erkennbares Gerinnsel und nicht nur vereinzelte Fibrinfäden enthalten, die sich bei nochmaligem Schütteln meist ohnehin sofort auflösen, wobei mit fortschreitender Verdünnung das letzte nicht gelöste Gerinnsel die Faktor XIII-Konzentration anzeigt.

Vor Beginn der Probenuntersuchungen wurden zur Testung der Genauigkeit und Reproduzierbarkeit des Schnelltests mehrere Bestimmungen mit Standard-Human-Plasma in verschiedenen Verdünnungsgraden durchgeführt.

2.1.5. Statistische Methoden

Analog der Verdünnungsreihe lassen sich die Bestimmungsergebnisse folgendermaßen in elf Klassen einteilen:

K 1	XIII-Gehalt	10 % ≤ x < 20 %	Mittelwert	15 %
K 2	XIII-Gehalt	20 % ≤ x < 30 %	Mittelwert	25 %
K 6	XIII-Gehalt	60 % ≤ x < 67 %	Mittelwert	63,5 %
K 7	XIII-Gehalt	67 % ≤ x < 80 %	Mittelwert	73,5 %
K 10	XIII-Gehalt	100 % ≤ x <120 %	Mittelwert	110 %
K 11	XIII-Gehalt	x ≥ 120 %	Näherungswert	130 %

Zur Prüfung der Unabhängigkeit zweier Merkmale, die in der Vierfeldertafel dargestellt werden können, wurde der χ^2-Test angewandt.

	Gruppe A	Gruppe B	
Merkmal ja	a	b	a + b
Merkmal nein	x	y	x + y
	a + x	b + y	n = a + b + x + y = a + x + b + y

$$\chi^2 = \frac{(a\ y - b\ x)^2\ (n - 1)}{(a + b)\ (x + y)\ (a + x)\ (b + y)}$$

Wenn nun die Prüfgröße χ^2 bei einem Freiheitsgrad größer ist als das Quantil $\chi^2_{0,99;\,1} = 6,63$, so besteht mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 - 0,99 = 0,01 = 1 % ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen bzw. Merkmalen. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % besteht ein signifikanter Unterschied bei einer Prüfgröße χ^2 über $\chi^2_{0,95;\,1} = 3,84$.

Zum Vergleich der Mittelwerte zweier normalverteilter Vergleichsgruppen A und B wurde der t-Test für unverbundene Stichproben angewandt.

$$t = \frac{|x_A - x_B| \sqrt{n_A + n_B - 2}}{\sqrt{s_A^2 (n_A - 1) + s_B^2 (n_B - 1)}} \qquad \frac{\sqrt{n_A \; n_B}}{\sqrt{n_A + n_B}}$$

(x = Durchschnitt der Meßwerte, s = Standardabweichung der Meßwerte und n = Anzahl der Meßwerte.)

Wenn nun die Prüfgröße t bei $n_A + n_B - 2$ Freiheitsgraden größer ist als das Quantil $t_{0,99;\, n_A + n_B - 2}$, so besteht mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen.

Um die Gleichheit der Verteilung zweier Variablen zu überprüfen, kam der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für unverbundene Stichproben zur Anwendung:

$$w_k = \sum_{i=1}^{n} r_i - \frac{n\,(n + m + 1)}{2}$$

(n/m = Anzahl der Meßwerte für x/y; $\sum_{i=1}^{n} r_i$ = Rangsumme von x_i in dem der Größe nach geordneten Stichprobenumfang.)

Ist nun $|w_k|$ größer als das Quantil $q_{0,05;\, n,m;}$, so liegt mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % eine unterschiedliche Verteilung der beiden Variablen vor.

3.1. Ergebnisse

Es sei an dieser Stelle einleitend darauf hingewiesen, daß im Rahmen der nachfolgenden Ergebnisbetrachtungen für die angegebenen Faktor XIII-Konzentrationen jeweils die Mittelwerte der unter 2.1.5. aufgeführten Klassen verwendet werden. Leichte Abweichungen von den tatsächlichen Werten sind dadurch zwar gegeben, aber nicht von großer Bedeutung. Eine genaue Bestimmung auf einen Prozentwert von beispielsweise 81 % oder 97 % würde viel zu komplizierte Verdünnungsreihen erfordern und ließe sich bei Verwendung dieses Schnelltestes auch nicht mit ausreichender Sicherheit reproduzieren.

3.2. Vorversuche

Die Voruntersuchung mit Standard-Human-Plasma der Behring-Werke, welches auf einen Faktor XIII-Gehalt von 90 % eingestellt ist, ergab folgende Ergebnisse:

Bei fünf Bestimmungen von unverdünntem Plasma war in allen Fällen die Probe 9 positiv. Außerdem war das Gerinnsel in Probe 10 bei drei Bestimmungen vollkommen gelöst, bei den restlichen beiden waren nach der zweiminütigen Inkubation mit Monochloressigsäure noch vereinzelte Fibrinfäden erkennbar, doch werden solche Proben ebenfalls negativ bewertet (s. 2.1.4.).

Anschließend wurden drei Versuchsansätze von mit physiologischer NaCl-Lösung im Verhältnis 1 : 1 verdünntem Standard-Human-Plasma hergestellt und der Faktor XIII-Gehalt jedes Ansatzes doppelt bestimmt. Dabei trat bei allen sechs Untersuchungen das für einen Faktor XIII-Gehalt von 45 % zu fordernde Ergebnis ein: Probe 4 war jeweils positiv, Probe 5 jeweils negativ.

Nach Abschluß sämtlicher Bestimmungen wurden wahllos zehn Proben noch einmal untersucht. Dabei ließen sich die Ergebnisse in allen Fällen reproduzieren, wobei das zeitliche Intervall zwischen Erst- und Zweitbestimmung bis zu sechs Monaten betrug.

Ebenso wurden die Untersuchungen mit Standard-Human-Plasma wiederholt, die bei allen zehn unverdünnten sowie beiden im Verhältnis 1 : 1 verdünnten Proben die nach der angegebenen Konzentration zu fordernden Ergebnisse ergaben.

3.3. Normalpersonen und Blutkonserven

Bei der Untersuchung des Blutes von zehn Normalpersonen im Alter von 21 bis 61 Jahren fand sich in vier Fällen ein Wert von 110 %, die restlichen sechs wiesen jeweils einen Faktor XIII-Gehalt von über 120 % auf.

Bei der Verlaufsbeobachtung von Blutproben, die unter Blutbankbedingungen gelagert wurden, fanden sich vom Zeitpunkt der Weiterverarbeitung unabhängig bei allen Proben jeweils die gleichen Faktor XIII-Werte, die auch mit denjenigen der Kontrollproben (1 : 10) übereinstimmten und bei den verschiedenen untersuchten Personen jeweils 110 % betrugen.

Auch bei den 15 ausdatierten, im Durchschnitt fünf Wochen alten Blutkonserven ließen sich entsprechende Ergebnisse nachweisen: In acht Fällen lag die Faktor XIII-Konzentration bei über 120 %, in drei Fällen bei 110 % und in den restlichen vier bei 95 %.

3.4. Patienten, allgemeine Faktoren und Wundheilung

Insgesamt wurden 102 Patienten in diese prospektive Studie aufgenommen. Davon konnten 77 für eine postoperative Verlaufsbeobachtung verwertet werden. Bei den restlichen 25 war eine Auswertung aus unterschiedlichen Gründen (z.B. kein operatives Vorgehen, frühzeitig letaler Ausgang u.a.) nicht möglich. Bei diesen 77 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 56,6 Jahren und einem Verhältnis Männer zu Frauen wie 4 : 3 wurden während des Beobachtungszeitraumes an der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen insgesamt 82 Operationen durchgeführt (s. Tab. 4).

An diesen 82 Eingriffen waren alles in allem 16 Operateure beteiligt, wobei auf den einzelnen zwischen 1 und 15 Operationen entfielen. Eine auffällige Häufung von postoperativen Komplikationen der Wundheilungsvorgänge bei einem der Operateure war nicht zu erkennen.

Eine Bewertung als Wundheilungsstörung erfolgte dabei für Serome, Hämatome, Nachblutungen, Abszesse, Fisteln, unvollständige oder vollständige Dehiszenzen und nach dem fünften postoperativen Tag auftretende Anastomoseninsuffizienzen.

Bei 10 Patienten war eine Ösophagusanastomose erforderlich, die in der Hälfte der Fälle zu einer Insuffizienz führte, wobei die Erstmanifestation einmal am zweiten, zweimal am vierten, einmal am fünften und einmal am neunten postoperativen Tag auftrat. Unter den restlichen 31 Anastomosen

des Verdauungstraktes fanden sich nur noch drei weitere mit Zeichen einer Insuffizienz, von denen zwei im Bereich einer Rectosigmoidostomie lokalisiert waren, eine an einer Sigmoidosigmoidostomie.

Außerdem wurden bei acht der elf relaparotomierten Patienten Drahtentlastungsnähte zur Platzbauchprophylaxe angewandt. Ansonsten wurden die Operationen regelrecht nach den an der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen üblichen Verfahren durchgeführt.

Die Betrachtung der Leukozyten ergab keine verwertbaren Ergebnisse. Die Thrombozyten hingegen zeigten wie auch das Fibrinogen bei 39 Patienten einen mehr oder weniger deutlichen postoperativen Anstieg. Bei weiteren sieben wurden die Bestimmungen nur einmal prae- bzw. postoperativ durchgeführt, wobei die Werte jeweils im Normbereich lagen. Eine Patientin mit massiver praeoperativer Blutung im Gastrointestinaltrakt wies eine massive Thrombopenie auf, die jedoch ohne Auswirkung auf den postoperativen Verlauf blieb. Bei den restlichen Patienten wurden Fibrinogen und Thrombozyten nicht im Rahmen der routinemäßigen Laboruntersuchungen bestimmt.

Mit Hilfe des χ^2-Testes wurde der Zusammenhang zwischen der Wundheilung und verschiedenen, die Wundheilung potentiell negativ beeinflussenden Faktoren untersucht:

1. Alter der Patienten (älter bzw. jünger als 60 Jahre),
2. Geschlecht der Patienten,
3. Dauer des operativen Eingriffes (länger bzw. kürzer als drei Stunden),
4. erniedrigtes Gesamt-EW (GE unter 6 g %),
5. parenterale Ernährung,
6. Hb unter 12 bzw. 10 g %,
7. systemische Antibiotikaprophylaxe (hier wurden nur solche Wundheilungsstörungen, die auf einer bakteriellen Kontamination beruhen, dementsprechend gewertet),
8. postoperativer Faktor XIII-Abfall auf Konzentrationen ≤ 63,5 % bzw. 45 % des Normalwertes.

Die Abhängigkeiten waren in keinem einzigen Fall gemäß den Ausführungen in 2.1.5. signifikant, z.T. hätten die ermittelten Werte nicht einmal den Anforderungen einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 10 % genügt.

Patient	Diagnose	Op-Verfahren	Op-T	Wundheilung	prae	pop	Risiko 1 2 3 4 5
A. B., 76, m	Cholelithiasis, Verschlußikterus	Cholezystektomie	105	Serom, Fistel	110	85	+
A. C., 69, w	Cholelithiasis	Cholezystektomie	65	+	110	85	+
A. D., 42, m	Cholezystolithiasis	Cholezystektomie	70	+	110	85	
A. F., 56, w	Cholelithiasis	Cholezystektomie	75	+	110	73	
A. G., 56, m	Cholezystolithiasis	Cholezystektomie	65	s.c. Abszeß	95	63	
A. H., 19, w	Choledocholithiasis	Cholezystektomie	80	+	130	95	+
A. K., 61, w	Cholelithiasis	Cholezystektomie	70	+	95	63	+
A. L., 27, w	Cholelithiasis, chron. Hepatitis	Cholezystektomie	50	Hämatom	110	73	+
A.M., 56, m	Gallenblasenempyem, eitrige Pericholangitis	Cholezystektomie	90	+	110	73	+ +
A. N., 72, w	Schrumpfgallenblase, Perforation ins Colon, Stauungsleber	Cholezystektomie, Perf.-Verschluß	135	+	95	55	+ +
A. P., 63, w	Cholelithiasis (Ca in situ)	Cholezystektomie	90	+	130	95	+
E. B., 57, m	Antrum-Ulcus	B II, Roux-Y	185	+	110	63	+ +
E. C., 64, w	Divertikel, Gefäßerosion	Jejunumsegmentres.	120	+	-	63	+ + +
E. D., 74, w	rezidivierendes Ulcus duodeni	B I	105	Abszeß (2 x)	85	63	+ +
E. F., 36, m	rez. Ulcus duod., Gastritis	SPV	130	+	110	85	
E. G., 30, m	akute Ulcusblutung, Leberzirrhose	B II	170	+	95	63	+ + +
E. H., 49, w	rez. Ulcus duod., Gastritis	SPV	120	+	110	73	
E. K., 40, m	rezidivierendes Ulcus duodeni	SPV	150	+	110	85	
E. L., 31, w	rezidivierendes Ulcus duodeni	SPV	120	+	130	85	

Patient	Diagnose	Op-Verfahren	Op-T	Wundheilung	prae	pop	Risiko 1 2 3 4 5
E.M., 25, m	rez. Ulcus duod., Duodenitis	SPV	140	+	110	73	
E. N., 31, m	rez. Ulcus duod., Gastritis	SPV	150	Abszeß	130	73	
E. P., 68, m	2 floride Magenulcera	B II, Roux-Y	160	+	73	55	+ +
E. Q., 40, m	rez. Ulcus duod., Bulbitis	SPV	130	+	85	55	
E. R., 42, m	rez. Ulcus duod., Fettleberhepatitis	SPV	140	Serom	130	95	+
E. S., 55, w	rez. Ulcus duod. + ventriculi	B II, Roux-Y	105	+	130	73	+ +
E. T., 50, m	rezidivierendes Ulcus duodeni	SPV	160	+	110	85	
E. V., 59, w	Ulcus ventr., gedeckte Perforation	B I	130	+	110	73	+
E.W., 24, m	rezidivierendes Ulcus duodeni	SPV, Pyloroplastik	165	+	130	95	
E. X., 33, m	frisches Ulcus duodeni	SPV, Klebung der Milzkapsel	220	s.c. Abszeß	85	73	
I. B., 77, w	mal. Lymphom d. Magens ($T_2 N_0 M_0$)	Gastrektomie	295	+	130	85	+
I. C., 57, w	exulcerierter Tumor ($T_3 N_0 M_0$)	B II	265	+	73	25	
I. D., 55, m	Antrum-Ca ($T_4 N_1 M_1$), Lebermetastasen	B II, Cholezystekt., Leberkeilexcision	230	+	130	73	+ +
I. F., 72, w	Magencarcinom ($T_3 N_1 M_0$)	B II	235	+	73	45	+
I. G., 75, m	Magencarcinom ($T_4 N_1 M_0$)	B II, Cardiateilres.	210	Anast.frühinsuff.	110	45	+ +
I. H., 34, m	rez. Ulcera, Mb. Wissler, mal. Lymphom des Magens ($T_2 N_1 M_0$)	Gastrektomie	245	subphren.Abszeß	110	73	+ + + +
I. K., 58, w	Magen-Ca ($T_4 N_0 M_1$), Lebermetast.	Gastrektomie, Leberkeilexcision	275	+	85	55	+ + +
I. L., 63, w	Magen-Ca ($T_1 N_0 M_0$)	Gastrektomie	140	subphren.Hämat.	130	73	+ +

Patient	Diagnose	Op-Verfahren	Op-T	Wundheilung	prae	pop	Risiko 1 2 3 4 5
I. M., 53, m	Carcinoma in situ des Magens	B I	120	p.s.	85	55	+
I. N., 75, m	Magenstumpf-Ca ($T_3 N_0 M_0$)	Gastrektomie	205	Anast.frühinsuff.	85	55	+ +
I. P., 59, m	Antrum-Ca ($T_3 N_0 M_0$)	Gastrektomie	275	+	85	55	+ + +
I. Q., 69, m	Magen-Ca ($T_4 N_1 M_0$)	Cardiares., Splenekt.	210	Anast.insuff.	95	55	+ + +
I. R., 58, m	Cardia- u. Ösophagus-Ca ($T_3 N_0 M_0$)	abd.-thor. Cardia-Ösophagusresektion	160	Anast.frühinsuff.	95	55	+ +
I. S., 63, m	Magenstumpf-Ca ($T_4 N_3 M_0$)	Gastrektomie, Hemipankreatektomie	210	Anast.frühinsuff.	63	25	+
O. B., 45, m	Polyposis ($T_1 N_0 M_0$)	Hemicolektomie li.	160	+	110	85	+
O. C., 71, w	Rectum-Ca ($T_1 N_0 M_0$)	ant. Rectumresekt.	240	+	130	73	+ +
O. D., 71, m	Rectum-Ca ($T_2 N_0 M_0$)	Rectumamputation	160	+	95	35	+ +
O. F., 78, m	Rectum-Ca ($T_3 N_0 M_0$)	tiefe Rectumresekt.	150	+	110	85	+
O. G., 77, w	Sigma-Ca ($T_4 N_1 M_0$)	Hemicolektomie li.	130	+	95	73	+ + +
O. H., 63, w	Sigma-Ca ($T_2 N_2 M_0$), Collum-Ca	Sigmateilresektion	110	Abszeß, Fistel	110	85	+
O. K., 66, w	Sigma-Ca ($T_1 N_0 M_0$)	Sigmasegmentresekt.	155	Anast.insuff.	130	45	+
O. L., 60, m	Rectum-Ca ($T_1 N_0 M_0$)	tiefe Rectumresekt.	155	Anast.spätinsuff.	95	35	+ + + +
O.M., 53, w	Rectum-Ca ($T_2 N_0 M_0$)	ant. Rectumresekt.	240	Anast.frühinsuff.	95	73	
O. N., 59, m	Sigma-Ca ($T_3 N_1 M_1$), Lebermetast.	Hemicolektomie li.	125	+	110	63	+ +
O. P., 68, w	Z.n. Hemicolektomie bei Colon-Ca, Anastomosenrezidiv, Ileus	Sigmaresektion	140	Subileus, Bauchdeckenabszeß	110	63	+ + + +
O. Q., 79, w	Rectum-Ca ($T_4 N_1 M_1$)	Rectumresektion	160	Streßulcus-Perf.	95	45	+ + +
O. R., 74, m	in Ileum, Coecum, Rectum infiltrierendes, rez. Sigma-Ca ($T_4 N_0 M_0$)	Ileocoecalresektion, Rectumresektion	225	s.c. Abszeß	130	55	+ + + +

Patient	Diagnose	Op-Verfahren	Op-T	Wundheilung	prae	pop	Risiko 1 2 3 4 5
O. S., 50, m	Rectum-Ca (T_2 N_0 M_0)	ant. Rectumresekt.	215	Abszeß	110	45	+ +
O. T., 64, w	Rectum-Ca (T_4 N_1 M_1), Lebermetast.	ant. Rectumresekt.	270	+	85	55	+
O. V., 56, m	rez. Rectum-Ca (T_2 N_0 M_0)	Rectumexstirpation	150	+	130	63	+
U. B., 74, m	diffuse, gallige Peritonitis, Pankreaskopf-Ca (T_3 N_2 M_1), Verschlußikterus	Cholecysto-/Gastrojejunostomie	90	+	73	55	+ + + +
U. C., 26, w	diff. Peritonitis, nekrotisierende Duodenitis u. Jejunitis, Vaskulitis	B II, Appendektomie, Jejunumsegmentres.	155	Nachblutung	55	25	+ + +
U. D., 82, m	eitrige Cholezystitis, Peritonitis,	Cholezystektomie	125	s.c. Platzbauch	-	63	+ + +
U. F., 69, m	Magenperforation, diffuse, eitrige Peritonitis, metastas. Prostata-Ca	Übernähung	145	s.c. u. subhepat. Abszesse	-	25	+ + + +
U. G., 75, m	perf. Appendizitis, perityphlitischer Abszeß	Appendektomie	75	Sepsis, s.c. Abszeß	-	55	+
U. H., 19, w	perf. Append., eitrige Peritonitis	Appendektomie	65	+	85	55	
U. K., 73, w	gedeckte Ulcusperf., lokale Periton.	Perf.-Deckung	70	+	95	63	+
U. L., 80, w	Z.n. Sigma-Op; retroperiton. Abszeß mit Perforation in Bauchhöhle, diffuse Peritonitis, Subileus	Spülung	50	+	55	35	+ + +
U.M., 81, m	perf. Append., Ileus, Peritonitis	Appendektomie	50	+	73	55	+
U. N., 24, m	Sepsis, lokale Peritonitis, multiple Abszesse, Pankreatitis bei perf.Ulcus	Relaparotomie, Abszeßentleerung	85	Abszeß	73	45	+ + +
U. P., 43, m	Z.n. mehreren Resektionen, rez. Platzbauch, Ileus, diff. Peritonitis	4. Relaparotomie	310	---	-	45	+ + + +
U. Q., 82, w	Anast.insuffizienz nach Hemicolekt., Ileus, Peritonitis, nekrot. Cholezyst.	Relaparotomie, Anast.deckung	60	s.c. Abszeß	45	35	+ + + +

Patient	Diagnose	Op-Verfahren	Op-T	Wundheilung	prae	pop	Risiko 1 2 3 4 5
U. R., 65, m	Sepsis, multiple Leberabszesse, Pankreatitis, Periton., Cholestase	Relap., Spülung, Abszeßentleerung	140	pop. Blutung	-	35	+ + + +
U. S., 69, w	Z.n. Hemicolekt. bei metastas. Colon-Ca, Streßulcusperf., Ileus, Peritonitis	Relap., Spülung, Perf.deckung	105	Abszeß	55	35	+ + + +
U. T., 48, m	nekrot. Ileumstoma, Peritonitis, Ileus bei Colitis ulcerosa	Relaparotomie, Revision	135	Serom	85	55	+ + +
I. H., 34, m	diff. Peritonitis nach Gastrektomie	Relap., Spülung	65	+	73	45	+ + + +
I. N., 75, m	Peritonitis nach Gastrektomie	Relap., Anast.deck.	30	+	55	55	+ + +
I. S., 63, m	Peritonitis und Mediastinitis nach Gastrektomie	Relap., Insuff.schluß	80	+	25	25	+ + +
O. K., 66, w	lokale Peritonitis bei Anast.insuff.	Relap., Spülung	80	+	45	35	+ + +
O. Q., 79, w	Streßulcusperf., Ileus, Peritonitis	Relap., Perf.deckung	80	+	35	35	+ + + +
X. X., 39, w	Echinococcus cysticus	Leberteilresektion	125	Fistel	95	63	+ +
Y. Y., 46, m	unklarer Leberabszeß	Abszeßentleerung	110	+	95	55	+ +
Z. Z., 57, m	Z.n. B II (Antrum-Ca)	Umwandlungs-Op	205	+	130	85	

Tab. 4: Aufstellung sämtlicher Patienten, die im Rahmen der prospektiven Studie untersucht wurden.

Patient: m/w = männlich/weiblich; Diagnose: nur Zusammenfassung der wichtigsten Punkte; Op-T: Operationsdauer in Minuten; Wundheilung: + = ohne Wundheilungsstörung; prae: praeoperative Faktor XIII-Konzentration; pop: niedrigste postoperative Faktor XIII-Konzentration; Risiko: 1 - erhöhtes Platzbauchrisiko, 2 - Hb $<$ 12 g %, 3 - EW $<$ 6 g %, 4 - Leberschädigung, 5 - deutlich negative Op-Blutbilanz, Diabetes, Herzinsuffizienz, Adipositas, Kachexie, Dauermedikationen, Gerinnungsstörungen u.ä..

Hinsichtlich des Zusammenhanges von allgemeinen Risikofaktoren wie Leberschaden, Diabetes, Herzinsuffizienz, Kachexie, Adipositas u.ä. und dem Auftreten von postoperativen Komplikationen der Wundheilung war bemerkenswert, daß sich nur bei zwei der 29 Patienten mit Wundheilungsstörungen in der Anamnese keine derartigen Befunde fanden. Für eine diesbezügliche statistische Betrachtung aller Patienten waren die Parameter untereinander zu heterogen, für die Einzelbetrachtung verschiedener Risikofaktoren dagegen waren die jeweiligen absoluten Zahlen zu klein.

Der Einfluß einer LDH-Therapie konnte nicht bewertet werden, da bei 79 postoperativen Verläufen diese Form der Thromboseprophylaxe zur Anwendung kam.

Die Häufigkeit der Wundheilungsstörungen bei den einzelnen Patientengruppen läßt sich aus Abb. 4 entnehmen. Dabei fand sich unter Anwendung des χ^2-Testes weder bei den Carcinompatienten noch bei denjenigen mit Peritonitis eine signifikant höhere Rate von Wundheilungsstörungen als bei den Patienten mit benignen Erkrankungen.

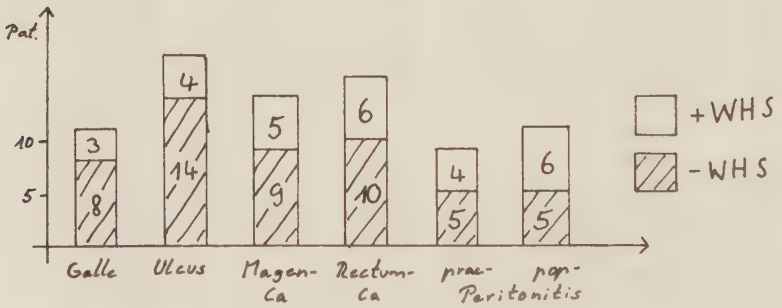


Abb. 4: Anzahl der Wundheilungsstörungen bei den einzelnen Patientengruppen.

3.5. Postoperatives Verhalten des Faktor XIII

Bei allen operierten Patienten ließ sich ein mehr oder weniger deutlicher Faktor XIII-Abfall nachweisen, der zwischen dem ersten und achten postoperativen Tag seinen Tiefpunkt erreichte (Abb. 5), wobei die sieben Patienten, die ihre niedrigsten gemessenen Faktor XIII-Konzentrationen bereits am ersten postoperativen Tag aufwiesen, fast alle einer nur kurz dauernden Frührelaparotomie unterzogen wurden.

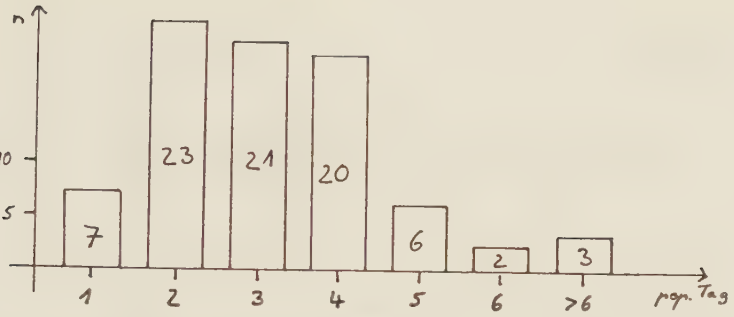


Abb. 5: Frühestes postoperatives Auftreten der niedrigsten Faktor XIII-Werte bei den einzelnen Patienten.

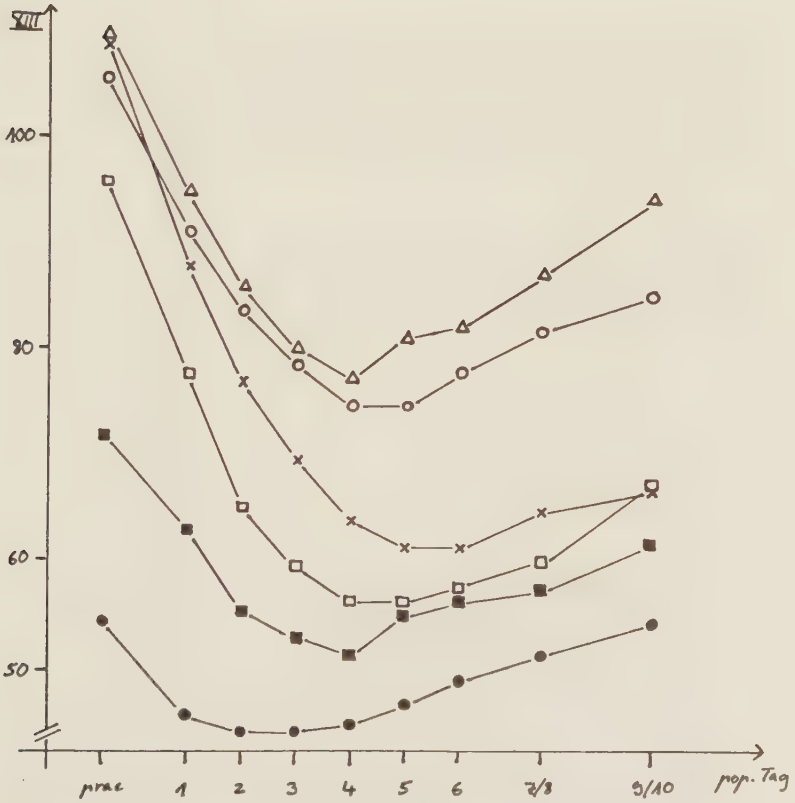


Abb. 6: Postoperative Faktor XIII-Verlaufskurven bei Galle (Δ), Ulcus (o), Magen-Ca (□), Rectum- und Sigma-Ca (x), praeop. Peritonitis (■), postop. Peritonitis und Relaparotomie (●).

	Galle	Ulcus	Magen-Ca	Rectum-Ca	prae. Peritonitis	pop. Peritonitis
prae	109,5 (12,1)	105,8 (20,7)	96,5 (22,2)	108,7 (14,9)	72,3 (13,9)	54,4 (15,5)
1	95,1 (15,5)	91,5 (18,4)	77,8 (24,1)	87,7 (13,4)	63,2 (14,0)	46,0 (13,7)
2	86,1 (15,8)	83,7 (13,9)	65,8 (21,7)	77,3 (12,7)	55,7 (13,0)	44,0 (11,0)
3	80,1 (14,6)	78,1 (13,7)	59,5 (21,3)	69,8 (16,2)	52,8 (9,7)	44,0 (11,0)
4	77,2 (12,9)	74,8 (11,7)	56,8 (17,6)	63,9 (15,8)	51,7 (11,2)	45,0 (13,3)
5	81,4 (13,6)	74,9 (11,3)	56,8 (18,6)	61,5 (17,9)	55,0 (11,2)	47,0 (13,1)
6	82,1 (12,8)	77,9 (14,1)	57,6 (19,5)	61,6 (18,7)	56,8 (15,1)	49,0 (13,5)
7/ 8	87,1 (14,2)	81,9 (13,3)	60,0 (20,8)	64,9 (19,6)	57,4 (18,5)	51,8 (12,5)
9/10	94,4 (15,3)	84,9 (11,8)	67,3 (22,1)	67,1 (20,0)	62,1 (20,0)	54,6 (14,3)

Tab. 5: Abfall der postoperativen Faktor XIII-Konzentrationen: Liste der Mittelwerte für die einzelnen Patientengruppen an den verschiedenen Tagen des Untersuchungszeitraumes (in Klammern sind die jeweiligen Standardabweichungen angegeben).

Die entsprechenden Verlaufskurven lassen sich aus Abb. 6 entnehmen.

Trat der tiefste Wert nach dem sechsten postoperativen Tag auf, so lag dem entweder ein Übergang ins Präfinalstadium oder eine massive postoperative Blutung zugrunde.

Betrachtet man die Verlaufskurven der von den einzelnen Patientengruppen gewonnenen Mittelwerte im frühen postoperativen Zeitraum, so findet man die niedrigsten Werte meist am vierten postoperativen Tag (Abb. 6).

Eine Ausnahme hiervon bilden die Sigma- bzw. Rectumcarcinome mit Tiefpunkt am fünften postoperativen Tag sowie die Patienten mit postoperativ erworbener Peritonitis und anschließend früher Relaparotomie, da hier die Op-Indikation in der Mehrzahl der Fälle am vierten bis sechsten postoperativen Tag und damit auf dem Tiefpunkt der ursprünglichen Faktor XIII-Verlaufskurve gestellt wurde.

Im allgemeinen erfolgte bis zum 10. postoperativen Tag ein Wiederanstieg der Faktor XIII-Konzentration, bei 15 Patienten blieb dieser jedoch aus. Davon befanden sich drei im Präfinalstadium, sechs zeigten einen komplikationsbedingt schlechten postoperativen Verlauf, ein Patient hatte Lebermetastasen, und die restlichen fünf ließen keine Ursache erkennen.

Unter der Voraussetzung einer Normalverteilung des Faktor XIII um den Mittelwert $\mu = 100$ % wurden die praeoperativen Mittelwerte der verschiedenen Patientengruppen (s. Tab. 5) mit Hilfe des t-Testes für unverbundene Stichproben verglichen. Dabei konnte in folgenden Fällen die Nullhypothese $\mu_A = \mu_B$ nicht verworfen werden:

1.	A = Cholezystektomie	B = Ulcus
2.	A = Cholezystektomie	B = Magencarcinom
3.	A = Cholezystektomie	B = Rectum-/Sigma-Carcinom
4.	A = Magencarcinom	B = Rectum-/Sigma-Carcinom
5.	A = Cholezystektomie und Ulcus	B = Carcinom

Der Vergleich von cholezystektomierten Patienten und solchen mit praeoperativer Peritonitis ergab einen t-Wert von 2,875, so daß die Nullhypothese mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 1 % zugunsten der Alternativhypothese $\mu_{Chole} > \mu_{Perit}$ verworfen werden konnte.

Das Ausmaß des postoperativen Faktor XIII-Abfalles bei den Patientengruppen, deren praeoperative Ausgangswerte sich nicht statistisch signifikant voneinander unterschieden, wurde unter Zuhilfenahme des Wilcoxon-Mann-Whitney-Testes betrachtet. Als Vergleichswerte kamen wie auch in allen

nachfolgenden Berechnungen mit dem Wilcoxon-Test die Mittelwerte der einzelnen Tage im postoperativen Verlauf bei den verschiedenen zu betrachtenden Gruppen zur Anwendung. Dabei war der Faktor XIII-Abfall bei malignen Entartungen im Bereich von Sigma und Rectum hochsignifikant stärker als bei cholezystektomierten Patienten oder solchen mit Ulcus-Anamnese, während der Unterschied zwischen Magencarcinom-Patienten und beiden Gruppen mit benignen Erkrankungen nur normales Signifikanzniveau erreichte (s. Tab. 6). Hingegen bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Carcinompatientengruppen bzw. zwischen Ulcus-Patienten und Cholezystektomierten (s. Tab. 6).

X	Y	p
Galle	Magen-Ca	$< 0{,}05$
Ulcus	Magen-Ca	$< 0{,}05$
Galle	Rectum-/Sigma-Ca	$= 0{,}01$
Ulcus	Rectum-/Sigma-Ca	$< 0{,}01$
Galle	Ulcus	n.s.
Magen-Ca	Rectum-/Sigma-Ca	n.s.

Tab. 6: Postoperativer Faktor XIII-Abfall bei verschiedenen Patientengruppen im statistischen Vergleich (n.s. = nicht signifikant).

Ebenso wurde der postoperative Abfall in Abhängigkeit von der Operationsdauer untersucht, wobei sämtliche Patienten in drei Gruppen eingeteilt wurden, und zwar Gruppe I mit $t < 120$ Min., Gruppe II mit $120 \leq t < 210$ Min. und Gruppe III mit $210 \leq t < 300$ Min..

Dabei war der Abfall in Gruppe I hochsignifikant niedriger ($\alpha = 0{,}01$) als in Gruppe II oder III, während er in Gruppe III nur grenzwertig signifikant höher ($\alpha = 0{,}05$) war als in Gruppe II.

Außerdem fielen folgende Aspekte auf:

1. Unabhängig von der Operationsdauer war der postoperative Abfall des Faktor XIII auch bei schwerem postoperativen Verlauf relativ gering, wenn bereits der praeoperative Wert stark erniedrigt war (z.B. I.S., U.C., Relaparotomien bei Peritonitis; s. Tab. 4), während andererseits Patienten mit deutlich über der Norm liegenden Ausgangswerten einen überdurchschnittlich starken postoperativen Abfall aufwiesen (z.B. E.L., E.N., E.S.).

2. Der postoperative Abfall nach Rectum- bzw. Sigma-Operation war bei meist kürzerer Operationsdauer höher als nach Eingriffen wegen Magencarcinomen.

3.6. Faktor XIII und Wundheilung

In insgesamt 29 Fällen kam es im postoperativen Verlauf zu Wundheilungsstörungen, deren Verteilung bezüglich der niedrigsten Faktor XIII-Werte der einzelnen Patienten sich aus Abb. 7 entnehmen läßt.

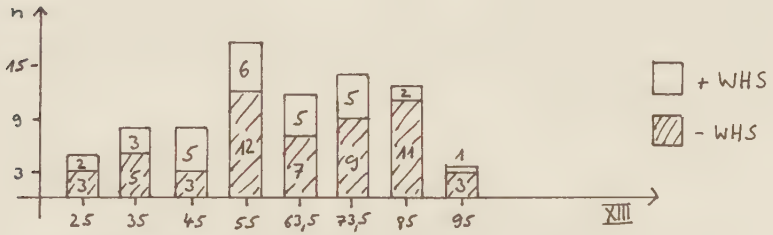


Abb. 7: Niedrigste Faktor XIII-Werte der einzelnen Patienten im postoperativen Verlauf (WHS = Wundheilungsstörung).

Den Zusammenhang zwischen praeoperativen Werten und Wundheilungsstörungen bei 76 Patienten zeigt Abb. 8.

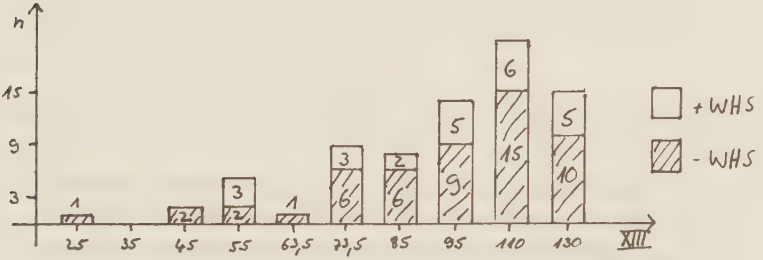


Abb. 8: Beziehung zwischen praeoperativer Faktor XIII-Konzentration und Wundheilungsstörung bei 76 Patienten.

Bei der statistischen Betrachtung unter Verwendung des t-Testes zeigte sich, daß die Verteilung der Patienten mit Wundheilungsstörungen sich von denen ohne praktisch nicht unterscheidet.

Praeoperativ erniedrigte Faktor XIII-Werte fanden sich bei insgesamt acht Personen, wobei es sich in sechs Fällen um Relaparotomien aufgrund von postoperativ entwickelten Peritonitiden handelte. Bei vorliegender praeoperativer Peritonitis kam es einmal am achten postoperativen Tag zu einer massiven Nachblutung aus einem Stichkanal in den Dünndarm, bei der anderen Patientin verlief die Wundheilung ohne Komplikationen (s. Tab. 4).

Die Fragestellung, ob sich Patienten mit Wundheilungsstörungen durch einen stärkeren Faktor XIII-Abfall gegenüber den anderen auszeichnen, mußte abschlägig beschieden werden. Vielmehr war der Faktor XIII-Abfall bei der Vergleichsgruppe im gesamten betrachteten postoperativen Zeitraum minimal stärker (s. Abb. 9).

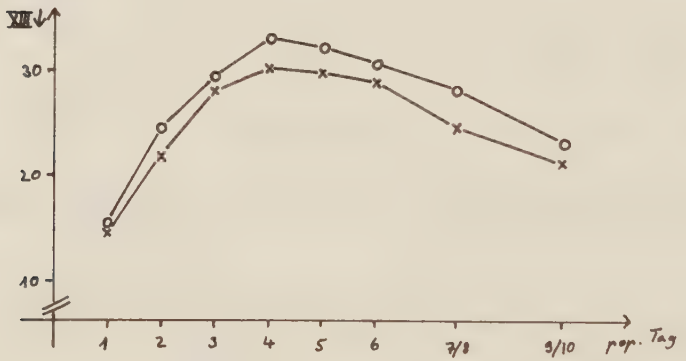


Abb. 9: Faktor XIII-Abfall im postoperativen Verlauf bei Patienten mit (x) bzw. ohne (o) Wundheilungsstörungen.

Auch die vergleichende Betrachtung des postoperativen Faktor XIII-Verlaufes von Patienten mit bzw. ohne Wundheilungsstörungen innerhalb der einzelnen Patientengruppen ergab keine aussagekräftigen Ergebnisse. Mit Hilfe des Wilcoxon-Testes fanden sich nur für die prae- bzw. postoperativen Peritonitiden signifikante Unterschiede, wobei allerdings beide Gruppen durch die geringe Anzahl von Patienten (9 bzw. 11) und durch eine relativ große Heterogenität gekennzeichnet sind (s. Tab. 4). Dabei waren die postoperativen Faktor XIII-Werte im ersten Fall bei den Patienten mit Wundheilungsstörungen signifikant ($\alpha = 0{,}05$) erniedrigt (s. Abb. 10 a), im zweiten hingegen hochsignifikant ($\alpha = 0{,}01$) weniger vermindert (s. Abb. 10 b)!

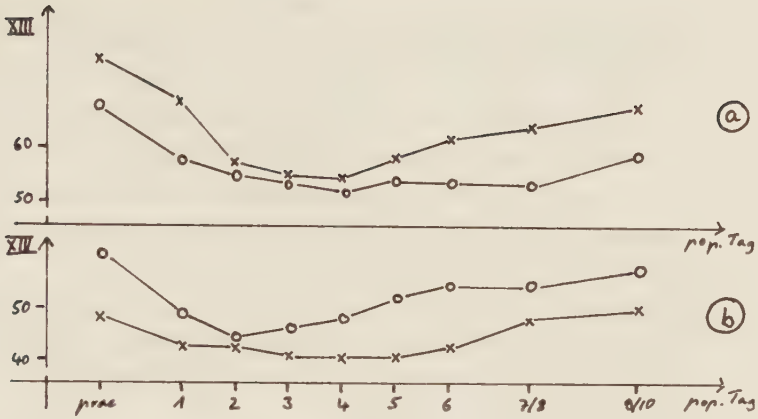


Abb. 10: Faktor XIII-Verlauf bei

a) praeoperativer und

b) postoperativer Peritonitis mit (o) bzw. ohne (x) Wundheilungsstörungen.

Ähnlich, wenn auch statistisch nicht signifikant, verhielt es sich bei den beiden Gruppen mit malignen Erkrankungen. So fiel der Faktor XIII bei den Patienten mit Wundheilungsstörungen nach Operation an Sigma oder Rectum deutlicher ab als bei denen ohne postoperative Komplikationen und erholte sich im weiteren Verlauf auch nur langsam. Bei den Patienten mit Magencarcinom verhielt es sich jedoch genau entgegengesetzt, also mehr den Relaparotomierten entsprechend.

Das Hauptkontingent der Wundheilungsstörungen stellten die verschiedenen Abszeßformen, die insgesamt sechzehnmal im postoperativen Verlauf auftraten, und zwar sowohl bei normaler Faktor XIII-Konzentration (85 %) als auch bei starkem Mangel (25 %) sowie ohne erkennbare Abhängigkeit vom Grad des postoperativen Faktor XIII-Abfalles. Auch die Ausbildung von Hämatomen oder Seromen ließ keine Abhängigkeit vom erniedrigten Faktor XIII-Gehalt erkennen. Schwere postoperative Blutungen traten allerdings in zwei Fällen mit jeweils niedrigen Faktor XIII-Werten auf, wogegen es in einem dritten Fall (U.P., s. Tab. 4) trotz massiver Faktor XIII-Substitution zu ständigen Nachblutungen kam. Der einzige Platzbauchpatient (U.D.) der Untersuchungsreihe wies nur einen durchschnittlich erniedrigten postoperativen Faktor XIII- Wert auf und gehörte der Gruppe von Patienten an, die prospektiv keinen Platzbauch erwarten ließen.

Abschließend seien exemplarisch noch einige Patienten mit ihren perioperativen Faktor XIII-Verläufen und den möglicherweise die Wundheilung beeinflussenden Faktoren dargestellt (vgl. Tab. 4).

I. C.: Ca, lange Operationsdauer, deutlich erniedrigter Faktor XIII, keine Wundheilungsstörung bei parenteraler Ernährung.

U. N.: Anämisch, Quick pathologisch, niedriger Faktor XIII, mehrere praeoperative Risikofaktoren; Bauchdeckenabszeß bei Antibiotikaprophylaxe und parenteraler Ernährung.

O. K.: Ältere, sehr adipöse Ca-Patientin mit starkem Faktor XIII-Abfall, Manifestation der Anastomoseninsuffizienz am sechsten postoperativen Tag, jedoch komplikationsloser Verlauf nach Relaparotomie bei erniedrigtem Faktor XIII.

O. H.: Leicht adipöse, ältere Carcinompatientin mit geringgradiger Herzinsuffizienz, Abszeßbildung bei normalem Faktor XIII ohne Antibiotikaprophylaxe.

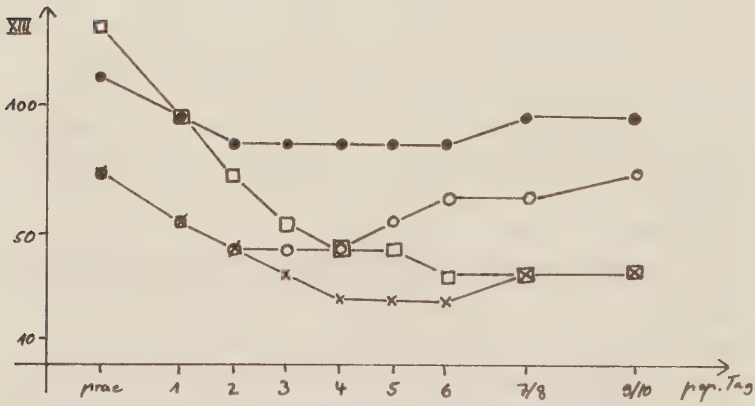


Abb. 11: Perioperativer Faktor XIII-Verlauf bei I.C. (x), U.N. (o), O.K. (□) und O.H. (●).

U. L.: Ältere, leicht anämische Diabetikerin in reduziertem AZ bei praeoperativem Ileus, postoperativ Gesamt-EW und Faktor XIII deutlich erniedrigt; ohne Wundheilungsstörung bei Antibiotikaprophylaxe und parenteraler Ernährung.

I. R.: Sehr adipöser Carcinompatient mit deutlich negativer operativer Blutbilanz sowie postoperativer EW- und persistierender mittelmäßiger Faktor XIII-Erniedrigung; Wundheilungsstörung.

E. D.: Alte, stark kachektische Diabetikerin mit geringgradiger Herzinsuffizienz; postoperativ leichte Anämie und geringer Faktor XIII-Abfall; Wundheilungsstörung.

E. N.: Starker Faktor XIII-Abfall bei tolerablem Faktor XIII-Gehalt, Wundheilungsstörung.

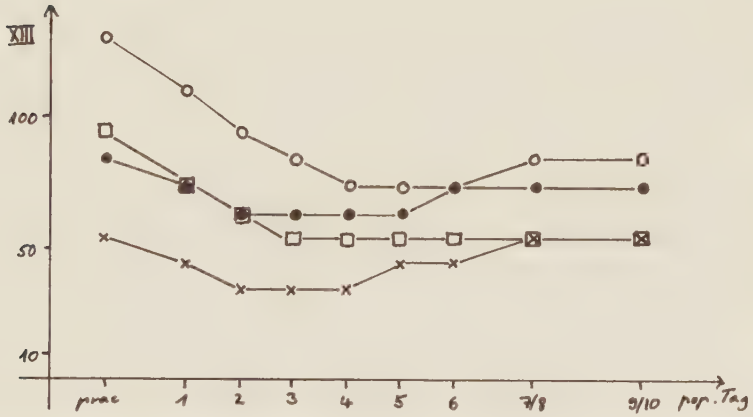


Abb. 12: Perioperativer Faktor XIII-Verlauf bei U.L. (x), I.R. (□), E.D. (●), E.N. (o).

4.1. Diskussion

Das Ziel aller Gerinnungsvorgänge im menschlichen Körper ist die Ausbildung eines festen Fibrinnetzes, welches selbst wiederum als Leitschiene der einsprossenden Fibroblasten für den ungestörten Ablauf der Wundheilung von großer Wichtigkeit ist.

Von diesem Grundprinzip ausgehend wird verständlich, warum gerade der Faktor XIII seit der Arbeit von DUCKERT et al (25) immer wieder das Interesse wissenschaftlicher Untersuchungen erweckte, die sich mit dem Problem der ungestörten Wundheilung beschäftigten. Dabei darf man den Wirkungsmechanismus des Faktor XIII, nämlich die Umwandlung von nicht stabilisiertem mittels Transglutaminasewirkung in stabilisiertes Fibrin, wie er zuerst von LAKI und LORAND (59) nachgewiesen und von mehreren anderen Autoren bestätigt werden konnte, als gesichert ansehen.

Die Vernetzung der Fibrinmoleküle läuft dabei in zwei Schritten ab, zum einen die γ-Dimerisierung und zum anderen die α-Polymerisierung, die als entscheidender Schritt für die volle Ausbildung des stabilisierten Fibrins angesprochen werden kann. Für diesen Polymerisationsvorgang sind nach RASCHE et al (92) mindestens Faktor XIII-Konzentrationen von 50 % des Normalwertes notwendig, auch wenn sie schon bei geringeren FSF-Mengen hochmolekulare, allerdings nicht genau definierbare Gebilde nachweisen konnten. Dem entspricht die Beobachtung von BECK et al (4), daß bei einer Faktor XIII-Konzentration von 50 % ein annähernd normales Fibroblastenwachstum in der Kultur auftritt. So wurde auch in einigen klinischen Studien der 50 %-Wert als untere tolerierbare Grenze eingestuft (17, 120).

Andererseits wurden auch Werte von 10 % als ausreichend angesehen (81), berichteten EGBRING et al (29) in ihrem Rückblick über 27 Patienten mit kongenitalem Faktor XIII-Mangel nur in 10 Fällen von Wundheilungsstörungen, während SCHWERING et al (103) angesichts der physiologisch niedrigen Werte bei Schwangeren und Neugeborenen den kritischen Bereich erst bei Faktor XIII-Konzentrationen unter 25 % ansiedelten, zumal ihnen der Nachweis gelang, daß bei einer Konzentration von 5 % mehr als 90 % der Fibrinmonomere vernetzt werden.

Um die Ergebnisse dieser Studie mit denen anderer vergleichen zu können, wurden alle Blutproben, bei denen die Verdünnung Nr. 6 negativ ausfiel, als pathologisch eingestuft.

Bevor jedoch ausführlicher auf das postoperative Verhalten des Faktor XIII eingegangen wird, sollen noch einige andere auffällige Punkte kurz angesprochen werden.

So konnte gezeigt werden, daß nicht nur Frischblutkonserven normale FSF-Konzentrationen enthalten, daß vielmehr der Faktor XIII-Gehalt in Blutkonserven während der gesamten Lagerungsperiode weitgehend konstant bleibt. Daher kann man davon ausgehen, daß bei Transfusionen auch immer eine gewisse Faktor XIII-Substitution erfolgt, wovon allerdings die Erythrozytenkonzentrate ausgeschlossen werden müssen.

Außerdem war mit 50 % die Insuffizienzrate bei Ösophagusanastomosen im Rahmen dieser Studie ausgesprochen hoch. Dies übersteigt die von HÄRING et al (37) und KUMMER et al (58) mit 13 % bzw. 17 % angegebene Häufigkeit bei weitem. Da sich nur eine einzige Insuffizienz auf eine gestörte Wundheilung zurückführen ließ (I. Q., s. Tab. 4), und alle anderen als Frühinsuffizienzen mit z.T. nur kleiner Nahtinsuffizienz, aber auch mit großflächigen Nekrosen auftraten, unterstreicht dieses Ergebnis sowohl eindrucksvoll die große operationstechnische Problematik der Ösophagusanastomose (37) als auch die Feststellung von TREDE et al (113), daß über 50 % aller Nahtinsuffizienzen auf operationstechnischen Fehlern beruhen. Glücklicherweise war jedoch nur in einem letal verlaufenden Fall (I. S.) eine operative Reintervention nötig, die anderen ließen sich konservativ beherrschen.

Etwas überraschend erscheint auch das statistische Ergebnis bei Betrachtung der Häufigkeit von Wundheilungsstörungen bezogen auf die einzelnen Patientengruppen (s. Abb. 4), lassen doch sowohl die absoluten Zahlen als auch die Erfahrungen der meisten Chirurgen eher eine Signifikanz erwarten. Andererseits sei jedoch auf die Beobachtungen von LEMPERLE et al (60) verwiesen, die bei in die freie Bauchhöhle perforierten Prozessen eine außergewöhnlich gute Heilungstendenz feststellen konnten.

Wie die Vor- und Nachuntersuchungen zur Genauigkeit der Verdünnungsreihe zeigten, läßt sich diese Modifikation des von KARGES und HEIMBURGER (51) entwickelten Schnelltestsystems bei sorgfältiger Laborarbeit aufgrund ausreichender Validität und Reproduzierbarkeit durchaus für klinische und auch wissenschaftliche Zwecke verwenden. In der Feinabstufung der einzelnen Werte ist dieser Test allerdings anderen Nachweismethoden unterlegen, was sich bei den Abb. 11 und 12 in bisweilen ausgesprochen linearem postoperativem Faktor XIII-Verlauf verdeutlicht.

Die Durchschnittswerte für die einzelnen postoperativen Tage innerhalb der verschiedenen Patientengruppen zeigen jedoch den typischen postoperativen Verlauf, wie er auch von BAER et al (3), DÜRR et al (26) und anderen Autoren (31, 45, 46, 82, 100) beschrieben wurde: Steiler Abfall über die ersten beiden postoperativen Tage, der flacher werdend um den vierten und fünften postoperativen Tag seinen Tiefpunkt erreicht, um dann wieder langsam anzusteigen. Dagegen konnte der von KIDESS et al (52) beschriebene Verlauf mit dem tiefsten Punkt wenige Stunden nach Operation nicht bestätigt werden, zumal einige kurze Zeit nach Operationsende entnommene Blutproben immer höhere Faktor XIII-Konzentrationen aufwiesen als die Proben der entsprechenden Patienten am ersten postoperativen Tag. Gleiches gilt für einen postoperativen Anstieg, wie ihn SCHMER (97) bei 18 komplikationslosen Operationen am offenen Herzen beschrieb.

Die Beobachtung von HOSENFELD et al (45), daß der postoperative Faktor XIII-Abfall in seinem Ausmaß mit der Operationsdauer in Zusammenhang steht, ließ sich dagegen verifizieren, wobei allerdings zwei kleine Einschränkungen mit in Betracht gezogen werden müssen. Zum einen war bei einem praeoperativ sehr hohen Ausgangswert der postoperative Abfall meist stärker als nach vergleichbaren Operationen bei Patienten mit praeoperativ bereits gering vermindertem Faktor XIII-Gehalt, aber ansonsten entsprechenden Voraussetzungen (z.B. E. P. und E. S. oder O. C. und O. T.).

Die Frage, ob dem ein Regulationsmechanismus des Körpers zugrunde liegt, der zu einer vermehrten Bereitstellung des Faktor XIII führt, sobald dieser eine bestimmte Konzentration unterschreitet, wäre zu diskutieren. Als mögliche Mechanismen könnte man dabei eine vermehrte Neusynthese in der Leber, auf die z.B. FÜRSTENBERG et al (31) den Wiederanstieg im späteren postoperativen Verlauf zurückführen oder die Freisetzung von Thrombozyten-Faktor XIII ansehen, wobei allerdings nach den Ergebnissen von McDONAGH et al (75) ein Austausch zwischen Plasma und Thrombozyten normalerweise nicht nachweisbar ist (s. 1.2.2.).

Eine passagere, durch die Narkose ausgelöste Leberfunktionsstörung bei einigen Patienten, wie sie, wenn auch zweifelnd, von HOSENFELD et al (46) erwähnt wurde, muß ebenfalls in Betracht gezogen werden, da sie eine verminderte Neusynthese und damit einen relativ stärkeren Faktor XIII-Abfall auslösen kann. Andererseits wiesen in der eigenen Studie die Patienten mit Lebermetastasen keinen deutlicheren postoperativen Mangel auf, als

es nach dem Durchschnitt ihrer Untersuchungsgruppen zu erwarten gewesen wäre. Aber auch das individuell verschiedene Ausmaß der als Streßreaktion zu deutenden metabolischen Entgleisung in der frühen postoperativen Phase mit dem Überwiegen kataboler Vorgänge sollte nicht außer acht gelassen werden (85).

Die zweite Auffälligkeit bezieht sich auf den relativ stärkeren und protrahierteren Abfall der Faktor XIII-Konzentration nach Operation an Sigma und Rectum im Vergleich zu den Eingriffen bei Magen-Ca. Dies kann z.T. durch die im Durchschnitt höhere negative Op-Blutbilanz erklärt werden. Inwieweit die Tatsache eine Rolle spielt, daß sich bei beiden Operationsgruppen ungefähr gleich häufig ein EW-Mangel (GE<6 g %) ausbildete, die Magencarcinom-Patienten aber in sieben gegenüber drei Fällen eine parenterale Ernährung erhielten und daher möglicherweise bei den Patienten mit Rectum-/Sigma-Ca die Kollagenbildung verlangsamt oder verspätet einsetzte, wodurch der Organismus länger auf das stabilisierte Fibringerüst zum Wundverschluß angewiesen wäre, kann im Rahmen dieser Untersuchung nicht entscheidend geklärt werden.

Worauf beruht jedoch dieser postoperative Abfall des Faktor XIII? Da er im Organismus als Enzym die Funktion eines Biokatalysators hat, ist es falsch, die Konzentrationsverminderung als Verbrauch zu bezeichnen, wie dies bei einigen Autoren der Fall ist. Es ist insofern müßig, an dieser Stelle darüber zu diskutieren, ob der Faktor XIII neben der Fibrinpolymerisation auch noch an der Kollagenverknüpfung beteiligt ist, da die Intensität seiner Transglutaminierungswirkung für seine Verminderung weitgehend ohne Bedeutung ist.

Die oben bereits erwähnte passagere Leberfunktionsstörung kann, sollte sich ihre Bedeutung erweisen lassen, allenfalls den postoperativen Abfall verstärken, aber keinen Abfall bis zum sechsten oder siebenten postoperativen Tag erklären, wie ihn z.B. DÜRR et al (26) und LETHEBY et al (61) fanden. Ein Teil des Faktor XIII-Abfalls ist sicherlich auch durch den intra- und postoperativen Blutverlust bedingt.

Die größte Bedeutung dürfte jedoch dem proteolytischen Abbau beigemessen werden, für den verschiedene Faktoren in Anspruch genommen werden können. So dominieren in den ersten zwei bis drei Tagen nach einer Wundsetzung die neutrophilen Granulozyten im Wundgebiet (107). Während dieser exsudativen Phase kommt es durch proteolytische Enzyme zur Abräumung

aller Gewebstrümmer im Wundgebiet (42, 57, 99). Einen Abbau von Faktor XIII durch neutrale Granulozytenproteasen erwähnten jedoch sowohl HAVEMANN et al (38) anläßlich ihrer Untersuchungen bei Patienten mit akuter Leukämie als auch SCHRAMM et al (100) bei Betrachtung der Platzbauchpathogenese.

Auf diesem ätiologischen Prinzip beruht auch die Senkung der Rate an Wundheilungsstörungen, die durch die Anwendung von Proteinaseinhibitoren erreicht werden konnte (17, 26). Diese Erklärung läßt sich auch in Einklang mit der postoperativen Faktor XIII-Verlaufskurve bringen: Zunächst starke Abnahme durch proteolytische Spaltung, u.U. durch Leberschädigung aggraviert, dann mit Abklingen der entzündlichen Phase beginnende Konsolidierung der Faktor XIII-Konzentration und anschließend Überwiegen der Neusynthese, sofern nicht durch Leberschädigung, Pankreatitis oder postoperative Komplikationen das noch labile Gleichgewicht erneut gestört wird.

Anzeichen für eine mögliche disseminierte intravasale Gerinnung, die fast regelmäßig zu massiv verminderten Faktor XIII-Werten führt (21, 40, 80), fanden sich nur bei einem Patienten (U. P.).

Diese Vorgänge können theoretisch noch ergänzt werden durch Untersuchungsergebnisse der Arbeitsgruppe von MILOSZEWSKI (80), die erwähnten, daß Faktor XIII in Fibringerinnseln immobilisiert und nach Lyse des Gerinnsels wieder unverändert freigesetzt werden kann. Inwieweit die Verminderung einem physiologischen Prozeß (46) entspricht, wie ihn HENRIKSSON et al (41) bei Neugeborenen als Gerinnungsschutz in Phasen erhöhter Gerinnselgefährdung postulierten, läßt sich nicht sicher klären.

Der Faktor XIII-Abfall durch Blutverlust wird normalerweise keine besorgniserregenden Ausmaße annehmen, da bei stärkerem Hb-Abfall die betroffenen Patienten in der überwiegenden Anzahl der Fälle in ausreichendem Maße transfundiert werden und damit eine dem Transfusionsvolumen entsprechende Menge an Faktor XIII erhalten. Dies stützt sich im Widerspruch zu den Messungen von THIES et al (111) auf die eigenen Ergebnisse bei der Untersuchung von Blutkonserven, die auch durch die Bestimmungen von DVILANSKY et al (27) unterstützt werden.

Damit wäre ein postoperativer Faktor XIII-Mangelzustand vor allem Zeichen einer schweren Entzündung, was eindrucksvoll durch die bereits praeoperativ hochsignifikante Faktor XIII-Verminderung bei Patienten mit Peritonitis untermauert wird. Außerdem ist der durchschnittliche Faktor XIII-Gehalt

bei Patienten mit postoperativer Peritonitis vor der Relaparotomie geringer als in den sonstigen Fällen an irgendeinem Punkt im postoperativen Verlauf (s. Abb. 6).

Auffallend ist hierbei jedoch, daß kein einziger Patient einen Faktor XIII-Abfall unter 20 % aufwies, wie dies beispielsweise für den Patienten I. S. zu erwarten gewesen wäre, bei dem mit 63,5 % der niedrigste praeoperative Wert aller Patienten ohne Peritonitis gemessen wurde, der aufgrund einer Anastomosenfrühinsuffizienz eine Mediastinitis und Peritonitis entwickelte und an diesen Komplikationen bei ansonsten ungestörter Wundheilung in der dritten postoperativen Woche verstarb. Da außer BAER et al (3) keine andere Autorengruppe einen postoperativen Abfall auf Werte unter 20 % beschrieben hat - die qualitativen Untersuchungen von THIES et al (111) müssen hier unberücksichtigt bleiben -, erhebt sich erneut die anfangs schon gestellte Frage bezüglich eines Regulationsmechanismus des Körpers zur Vermeidung eines schweren Faktor XIII-Mangels. So wurde z.B. auch von SCHWERING et al (103) der kritische Bereich erst unterhalb 25 % angegeben. Andererseits wurden aber im Rahmen von Untersuchungen bei Patienten mit myeloischen Erkrankungen Faktor XIII-Konzentrationen von 10 % und weniger beschrieben (38, 120).

Wie läßt sich jedoch der durch Entzündungsvorgänge bedingte Faktor XIII-Abfall mit der Tatsache vereinbaren, daß die Faktor XIII-Verminderung ebenfalls statistisch signifikant mit der Operationsdauer korreliert? SCHMIDT-LER et al (98) fanden bei ihrer retrospektiven Untersuchung zur Platzbauch-pathogenese eine deutliche Zunahme dieser gefürchteten Komplikation der Wundheilung mit der Länge der Operation und wiesen auf den meist bestehenden Zusammenhang zwischen Dauer sowie Schweregrad und Umfang eines operativen Eingriffes hin.

Dies kann aus der eigenen Studie noch dadurch unterstrichen werden, daß bis auf einen Eingriff (Klebung eines Milzkapseldefektes) alle anderen, die länger als 210 Minuten dauerten, bedingt aseptische Operationen waren und damit ein erhöhtes Risiko für u.U. auch nur geringfügige bakterielle Kontamination mit nachfolgender stärkerer entzündlicher Reaktion in sich trugen (s. 3, 34). So wiesen auch SCHRAMM et al (100) darauf hin, daß bei 75 % der von ihnen untersuchten Platzbauchpatienten in irgendeiner Form bakterielle Infektionen nachweisbar waren, und der durch den Abbau

mittels Granulozytenproteasen ausgelöste Faktor XIII-Mangel somit nicht primäre Ursache der Wundheilungsstörungen war.

Von besonderer Bedeutung in diesem Zusammenhang sind die Malignome, die übereinstimmend von mehreren Autoren (8, 98, 111) als eine der oder gar die Hauptursache einer Platzbauchmanifestation angesehen werden, wobei die Ätiologie des Platzbauches noch immer viele Fragen offen läßt. Dieselben Autoren geben alle eine sehr detaillierte Übersicht über die unterschiedlichen Mechanismen, wobei die Arbeitsgruppe um SCHMIDTLER (98) mittels einer retrospektiven Studie an über 27 000 laparotomierten Patienten einen Versuch zur Wertung der einzelnen Risikofaktoren unternahm.

Durch die Untersuchung von SCHRAMM et al (100) wurde die Verwertbarkeit dieses Klassifizierungsansatzes in erfreulicher Weise bestätigt. Allerdings zeigen die eigenen Ergebnisse ein vollkommen konträres Bild: Von 18 Patienten mit einem erhöhten Risiko wies kein einziger einen Platzbauch auf. Einschränkend muß aber hinzugefügt werden, daß ein Patient (U. P., s. Tab. 4) nach der vierten Relaparotomie bei generalisierter Blutungstendenz und anamnestisch bekanntem Platzbauch (nach zweiter Relaparotomie) praktisch keine Wundheilungstendenz mehr zeigte.

Sowohl SCHRAMM et al (100) als auch THIES et al (111) versuchten nun, durch Untersuchung des perioperativen Faktor XIII-Verhaltens eine mögliche zusätzliche oder gar ursächliche Erklärung für die Platzbauchgenese ausfindig zu machen. Dabei fanden THIES et al (111) generell einen deutlich verminderten Faktor XIII- Gehalt, während SCHRAMM et al (100) vor allem auf den fehlenden Wiederanstieg nach dem sechsten postoperativen Tag hinwiesen, zusätzlich aber auch noch eine zwar nicht charakteristische, jedoch auffällige praeoperative Erniedrigung erwähnten.

Die Wertigkeit der prognostischen Bedeutung praeoperativ bestimmter Faktor XIII-Konzentrationen ist in der Literatur ohnehin noch nicht ganz geklärt. Während HOFBAUER et al (44) bei allerdings nur sehr geringer Fallzahl eine statistisch signifikante Beziehung zwischen praeoperativ pathologischen Faktor XIII-Werten und postoperativen Komplikationen der Wundheilung zumindest für benigne Erkrankungen feststellten, sahen weder GIERHAKE et al (34) noch ECKHARDT et al (28) eine direkte Aussagekraft der praeoperativen Verminderung. Ungeachtet der fraglichen Potenz dieser Prognose besteht dagegen weitgehende Einigkeit darüber, daß Carcinom-Patienten keine pathologische praeoperative Faktor XIII-Verminderung

aufweisen, auch wenn im Gegensatz zu operativen Verlaufsbeobachtungen (34, 61) einige andere klinische Untersuchungen bei Malignomträgern leicht erniedrigte, aber meist tolerierbare Werte fanden, vor allem bei gleichzeitig bestehender Lebermetastasierung (70, 83, 120).

Aus der Sicht der eigenen Studie läßt sich zu dieser Problematik folgendes sagen:

Weder scheint der praeoperative Wert für die Vorhersage von Wundheilungsstörungen eine Bedeutung zu haben noch läßt sich bei Carcinom-Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied in ihren praeoperativen Faktor XIII-Werten oder in der Häufigkeit postoperativ auftretender Wundheilungsstörungen gegenüber den Gruppen mit benignen Erkrankungen finden. Der nachweisbar stärkere postoperative Abfall nach Operationen bei Carcinomen, wie ihn auch andere Autoren (44, 45, 46, 61, 103) beschrieben haben, läßt sich durch die schon angesprochenen Probleme langdauernder Eingriffe sowie die vor allem bei Dickdarmoperationen nur bedingte Asepsis erklären, was außerdem noch die Grundlage für den allerdings nicht signifikanten Unterschied zwischen den beiden Carcinomgruppen bilden könnte.

Was nun den Zusammenhang zwischen Faktor XIII-Konzentration und Wundheilung betrifft, so wurde seit 1961 immer wieder durch zahlreiche Tierversuche, in-vitro Teste und klinische Untersuchungen der Versuch unternommen, mit möglichst großer Sicherheit eine Substanz mit eindeutig wundheilungsfördernder Wirkungskomponente zu finden. Besonderes Interesse fand dabei in den letzten Jahren die Anwendung eines sogenannten Fibrinklebers bestehend aus Fibrinogen, Thrombin, Faktor XIII und Ca^{2+}.

Die in-vitro Untersuchungen ergaben ausnahmslos eine fördernde Wirkung des Faktor XIII auf die Wundheilung, wobei nur über den Wirkungsmechanismus unterschiedliche Ansichten bestehen. Während BRUHN et al (15) eine direkte Stimulation der Fibroblasten durch Faktor XIII feststellen konnten, ergaben die Untersuchungen von BECK et al (4) und UEYAMA et al (116), daß ein positiver Einfluß nur über die Stabilisierung des Fibringerüstes besteht.

Eine Reihe von Tierversuchen erbrachte ebenfalls positive Ergebnisse. So fand sich unter Faktor XIII-Substitution eine verbesserte Heilung von Knochenbrüchen (82), eine deutliche Förderung der Fibroblastenproliferation 72 Stunden nach Wundsetzung (55) sowie eine höhere Wundfestigkeit, die allerdings nur am vierten postoperativen Tag signifikant war (6).

Andererseits konnten MARKTL und RUDAS (71) einen fördernden Einfluß des Faktor XIII auf die Wundheilung erst bei einer Konzentration von 800 % nachweisen, während BECK et al (4) bei 10 % bereits ein beginnendes Fibroblastenwachstum fanden, das sich bei 50 % vollständig normalisiert hatte. Die gleiche Problematik einer unphysiologisch hohen Dosierung im Tierversuch erwähnten auch BAER et al (3). TAUBER et al (110) berichteten ebenfalls, daß sie bei einer Erhöhung auf 500 % bei den substituierten Tieren keine verstärkte Wundfestigkeit, dafür aber eine deutlich vermehrte Letalität feststellen konnten.

Die Anwendung des Fibrinklebers führte sowohl im Rahmen von Gewebeklebungen im Tierversuch (106) als auch bei der Anwendung in der Unfallchirurgie (108) bzw. zur Anastomosensicherung in der Abdominalchirurgie (96) zu durchwegs positiven Resultaten.

Die analysierende Betrachtung und Vergleichbarkeit der klinischen Studien wird leider z.T. durch geringe Patientenzahlen, starke Heterogenität der operativen Eingriffe oder auch durch nur mangelhafte Angaben erschwert. Grob lassen sich diese Untersuchungen in zwei Gruppen einteilen, zum einen die mit, zum anderen die ohne Faktor XIII-Substitution. An dieser Stelle sollen zuerst die in Verbindung mit einer Substitutionstherapie durchgeführten Studien erwähnt werden.

MOUSSAWI et al (82) untersuchten den Faktor XIII-Gehalt des Serums (?) bei insgesamt 40 Patienten aus der Abdominalchirurgie, von denen 10 eine systematische Substitution erhielten. Vier der nicht substituierten Patienten zeigten einen gestörten postoperativen Verlauf, wobei es sich in drei Fällen wohl um eine postoperative Peritonitis gehandelt haben dürfte. Da nach Substitution keine Wundheilungsstörungen aufgetreten waren, glaubten sie, daraus eine positive Beeinflussung der Wundheilung durch den Faktor XIII ableiten zu können.

Ebenso fanden FÜRSTENBERG et al (31) eine signifikante Senkung der Anzahl von aseptischen Wundheilungsstörungen nach Faktor XIII-Substitution bei Patienten mit gutartigen Magen- bzw. Gallenleiden. Nur bedingt für den Vergleich verwertbar sind die entsprechenden Ergebnisse von THIES und RICHTER (112), da sie nur eine qualitative Faktor XIII-Bestimmung durchführten und sich keinerlei Angaben zu den untersuchten Patienten finden. Interessant ist allerdings ihre Beobachtung bezüglich der häufig verminderten Faktor XIII-Konzentrationen bei gestörter Knochenheilung.

Die detailliertesten Angaben und die beste Vergleichbarkeit hinsichtlich der untersuchten Patienten bieten die Arbeiten von GIERHAKE et al (33) und BAER et al (3), die genau wie die übrigen mit einer Substitution von FSF kombinierten Studien eine Senkung der Rate an Wundheilungsstörungen bei Faktor XIII-Gabe feststellen konnten.

Waren die Untersuchungen dagegen nur auf den Zusammenhang zwischen Wundheilungsstörungen und erniedrigtem Faktor XIII-Gehalt ausgerichtet, so finden sich in der Literatur nur zwei Arbeiten, die eine signifikante Zunahme der Wundheilungsstörungen bei abnehmender Faktor XIII-Konzentration beschreiben (34, 44). Dabei ist das Resultat von HOFBAUER et al (44) insofern irreführend, weil es seine statistische Signifikanz nur dadurch erhält, daß vier Patienten mit einer praeoperativ verminderten, aber im gesamten postoperativen Verlauf normalen (!) Faktor XIII-Konzentration Wundheilungsstörungen aufwiesen. Bei genauerer Betrachtung ihrer Ergebnisse ergibt sich in der Tat kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen erniedrigten postoperativen Faktor XIII-Konzentrationen und Wundheilungsstörungen, so daß ihre Arbeit im Grunde genommen in eine Reihe mit den Untersuchungen der Arbeitsgruppe um HOSENFELD (46) gehört. Keine Komplikationen der Wundheilung bei postoperativ abgefallenen Faktor XIII-Konzentrationen fanden LETHEBY et al (61) bei allerdings nur sehr kleiner Fallzahl, KIDESS et al (52) nach gynäkologischen Operationen sowie SCHWERING et al (103).

CASSAU et al (17) wiesen außerdem auf die Bedeutung des Faktor XIII-Fibrin-Produktes für eine ungestörte Wundheilung hin, da sie zeigen konnten, daß bei erniedrigtem Faktor XIII-Gehalt und kompensatorisch vermehrter Fibrinbildung keine Komplikationen des postoperativen Verlaufes auftreten. Genau wie THIES et al (111) sahen sie die Bedeutung des Faktor XIII-Abfalls vor allem für das Auftreten aseptischer Bauchwandrupturen. Dieser Begriff der aseptischen Wundheilungsstörungen wurde durch SCHRAMM et al (100) zwischenzeitlich stark relativiert, da sie nicht nur durch grobe Inspektion der Wundverhältnisse (111), sondern unter Zuhilfenahme bakteriologischer Untersuchungsmethoden in 75 % der Fälle Keime nachweisen konnten. Sie fanden außerdem, daß sich Patienten mit Bauchwandrupturen in ihrem postoperativen Faktor XIII-Verlauf von der direkten Vergleichsgruppe nur dadurch unterschieden, daß nach dem sechsten postoperativen Tag ein deutlicher Wiederanstieg ausblieb.

Legt man die eigenen Ergebnisse zugrunde, so findet sich in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von HOSENFELD et al (46) aber auch einiger anderer Autoren (26, 44, 52, 61, 103) keine signifikante Häufung von Wundheilungsstörungen bei postoperativ erniedrigtem Faktor XIII-Gehalt.

Dies stellt allerdings in keinster Weise die eminent große Bedeutung des FSF für die Wundheilung infrage, die sich nicht nur auf das bereits angesprochene Einsprossen der Fibroblasten ins Wundgebiet, sondern auch auf die Kollagenverknüpfung erstreckt. Bereits 1969 wurden durch CASSAU et al (17) Vermutungen darüber angestellt, ob die Wirkung des Faktor XIII nicht getrennt betrachtet werden müßte, und zwar als "intrinsic-system" für die Fibrinvernetzung und Blutgerinnung sowie als "extrinsic-system" für die Kollagenpolymerisierung. Dieser Ansatzpunkt wurde verschiedentlich als Erklärungsmöglichkeit für das Phänomen angesehen, daß bereits geringste Faktor XIII-Mengen bei kongenitalem Mangel zur Stillung der Blutung führten, während andererseits Faktor XIII-Konzentrationen unter 60 % als insuffizient für eine regelrechte Wundheilung angesehen werden mußten.

1975 konnten dann SORIA et al (105) den Nachweis erbringen, daß der Faktor XIII in der Tat auch für die Ausbildung fester Bindungen zwischen den Kollagenmolekülen verantwortlich ist, und MOSHER (81) formulierte in Ergänzung der Beobachtungen von BECK et al (4) eine zusätzliche Hypothese bezüglich der FSF-Wirkung, nämlich die Bindung der Fibroblasten mittels Oberflächenproteinen an die vernetzten Fibrinfasern.

So gesehen besteht nur Unklarheit darüber, ab welcher Faktor XIII-Konzentration eine negative Auswirkung auf die Wundheilung zu erwarten ist und damit eine Substitution sinnvoll erscheint. Da jedoch einerseits die Wundheilung einen sehr komplexen Vorgang darstellt und andererseits ätiologisch eine Vielzahl von Faktoren störend in den Ablauf eingreifen können, wird sich mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit nie ein Parameter finden lassen, durch dessen Optimierung das Auftreten von Wundheilungsstörungen zu einer Rarität im Rahmen der Chirurgie werden könnte.

Einen Überblick über die wichtigsten diesbezüglichen Gesichtspunkte, die hier nicht im einzelnen diskutiert, sondern allenfalls im Zusammenhang kurz angesprochen werden können, bieten verschiedene Autoren (8, 98, 111). Es sei an dieser Stelle jedoch auf die Arbeit von CRUSE et al (20)

verwiesen, wo es durch sorgfältige Beachtung einer Reihe von Vorsichtsmaßnahmen gelang, die Infektionsrate "aseptischer" Wunden auf ungefähr 50 % des Ausgangswertes zu senken.

Betrachtet man die Patienten mit Störungen der Wundheilung im Rahmen dieser Studie, so muß noch einmal auf die bereits unter 3.4. festgehaltenen Ergebnisse eingegangen werden, die in der statistischen Gesamtbetrachtung für die einzelnen Faktoren in keinem einzigen Fall ein signifikantes Ergebnis erbrachten, insofern vielleicht ein überzeugender Beweis für die multifaktorielle Ätiologie. Andererseits gab es keinen Patienten, bei dem sich ohne Berücksichtigung des Faktor XIII nicht durch andere Parameter das Auftreten der Wundheilungsstörung hätte erklären lassen und sei es nur durch das schlechtere Wundheilungsvermögen im Alter (5).

Es fanden sich beispielsweise Patienten, die auch bei einem vorübergehend unter 10 % abgesunkenen Hb-Wert (z.B. E. G., I. D.) oder stark vermindertem EW-Gehalt (z.B. I. P., O. T.) z.T. trotz maligner Grunderkrankung und anderer Risikofaktoren eine ungestörte Wundheilung aufwiesen. Es kam aber auch ohne zunächst erkennbare Gefährdung zu postoperativen Komplikationen der Wundheilung (z.B. E. N., E. R.). Dementsprechend verhielt es sich mit dem Zusammenhang von Faktor XIII und Wundheilung. Bei schon praeoperativ niedrigen Werten und einer stark verminderten postoperativen Faktor XIII-Konzentration blieb eine Störung der Wundheilung bisweilen aus (z.B. I. C., U. L.), während bei normalem Faktor XIII-Gehalt Wundheilungsstörungen auftraten (z.B. E. R., O. H.).

Aber auch das Problem der insuffizienten Körperabwehr bei Immunglobulinmangel, wie es sowohl im postoperativen Zustand als auch im Alter vermehrt gefunden wird (8, 32, 60), soll nicht unerwähnt bleiben. Gleiches gilt für die Untersuchungen von PATCHER et al (84), die eine deutliche Zunahme von Blutungen und Wundheilungsstörungen im Zusammenhang mit der LDH-Therapie feststellen konnten und daraus eine strengere Indikationsstellung für die Anwendung der Thromboseprophylaxe ableiteten.

Tragen auch die eigenen Befunde nichts zur Stützung der Hypothese bei, daß bei Faktor XIII-Mangel die Rate der gestörten Wundheilungsverläufe ansteigt, so ist es doch durchaus verständlich, daß die Substitution eines FSF-Defizits mancherorts durchgeführt wird, läßt sich doch hier ein Parameter im Gegensatz zu anderen, fest vorgegebenen Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, maligne Grunderkrankung u.ä. (98) positiv beeinflussen.

So führten auch alle Substitutionsversuche zu einer auf der Grundlage der eigenen Ergebnisse nicht erklärbaren Senkung der Anzahl von Wundheilungsstörungen, und zwar sowohl bei prophylaktischer Gabe als auch bei Verabreichung nach Unterschreitung einer bestimmten Faktor XIII-Konzentration. Dies verwundert vor allem dann, wenn man die im Tierversuch zur Förderung der Wundheilung notwendigen Konzentrationserhöhungen (71, 110) mit den Mittelwerten der substituierten Patienten vergleicht (3, 53). Da es sich jedoch nur in einem Fall um eine Doppeltblindstudie handelte (33), war bei den anderen Untersuchungen theoretisch die Gefahr eines systematischen Fehlers gegeben, der im Endeffekt zu einem Fehler erster Art geführt haben könnte.

Einen möglichst einfachen und sicheren, den Patienten zudem möglichst wenig belastenden Abnahmerhythmus als Basis für eine potentielle Substitutionstherapie zu finden, ist mit Hilfe der eigenen Ergebnisse ausgesprochen schwer zu bewerkstelligen. Grundsätzlich ist eine prophylaktische Gabe, wie sie von verschiedenen Arbeitsgruppen im Rahmen ihrer Studien durchgeführt wurde (31, 33, 82), weder sinnvoll noch erscheint sie notwendig (3, 112), und zudem könnte sie innerhalb kurzer Zeit zu Lieferungsschwierigkeiten führen (32). Außerdem muß die Untersuchung von MILOSZEWSKI et al (79) beachtet werden, die feststellen konnten, daß sich die infundierte Faktor XIII-Menge innerhalb weniger Stunden in einem Kompartment von doppelter Plasmavolumengröße verteilt, was rein empirisch auch von BAER et al (3) bestätigt wurde.

Die letzteren substituierten in ihrer Studie, sobald eine Faktor XIII-Konzentration von 87,5 % unterschritten wurde, also weit oberhalb des eigentlichen Faktor XIII-Minimums für einen ungestörten Ablauf der Wundheilung (3). Wird eine Substitution in dieser Form durchgeführt, so ist neben der praeoperativen Bestimmung eine tägliche postoperative Kontrolle bis zum dritten bzw. vierten postoperativen Tag je nach Schwere von Operation und Krankheitsbild notwendig und auch meist ausreichend, da nach den eigenen Untersuchungen anschließend entweder ein Faktor XIII-Anstieg oder nur noch ein geringfügiger Abfall erfolgt (s. Abb. 6).

Wird eine Substitution bei unter 60 % oder gar unter 30 % abgefallener Faktor XIII-Konzentration durchgeführt, so sollte während des postoperativen Verlaufs eine Bestimmung im zweitägigen Abstand ausreichend sein, wobei bei einem starken Abfall (> 40 %) zwischen dem praeoperativen Wert und

der am zweiten postoperativen Tag gemessenen FSF-Menge der Verdacht auf einen starken entzündlichen Prozeß Anlaß zu besonderer Wachsamkeit bieten sollte.

Diese zuletzt genannten Grenzen, obwohl durch wissenschaftliche Untersuchungen belegt (4, 17, 103), wären allerdings im Rahmen dieser Studie bei einer nicht geringen Anzahl von Patienten mit postoperativen Komplikationen der Wundheilung so niedrig angesetzt, daß diese nie den potentiellen Nutzen einer Faktor XIII-Substitution erlangen würden. Auch sind bis jetzt keine Untersuchungen über den Erfolg einer Substitutionstherapie, die erst bei solch niedrigen Werten eingesetzt wird, durchgeführt worden.

Nach eigenem Dafürhalten würde eine Verdünnungsreihe mit den unter 2.1.4. angegebenen Proben 3, 6, 9 und 12 den gestellten Anforderungen aber in jedem Fall eher gerecht als die von den Behring-Werken empfohlene mit den Werten 25 %, 50 %, 100 % und 200 %.

4.2. Schlußbetrachtung

1. Stark erniedrigte Faktor XIII-Konzentrationen führen nicht unabdingbar zu Wundheilungsstörungen (nach den eigenen Ergebnissen nur in 5 von 13 Fällen) und müssen bei Auftreten derselben auch nicht unbedingt den entscheidenden ätiologischen Faktor darstellen.
2. Stark abfallende Faktor XIII-Konzentrationen stellen als Zeichen von Entzündungsvorgängen nicht die primäre Ursache auftretender Wundheilungsstörungen dar.
3. Wundheilungsstörungen finden sich auch bei normalen Faktor XIII-Werten (26).
4. Nach SCHWERING et al (103) genügen geringste Mengen an Faktor XIII im Wundgebiet bei der zur Verfügung stehenden Zeit zur vollständigen Fibrinvernetzung.
5. Nicht die im Blut gemessene, nur die im Wundgebiet wirksame Faktor XIII-Konzentration ist von Bedeutung.
6. Bakterielle Infektionen lassen sich durch sorgfältige Diagnostik auch in solchen Fällen nachweisen, bei denen Inspektion und klinischer Befund zunächst unverdächtig erscheinen (100).

Hält man sich diese Punkte vor Augen, so erscheint die Substitution von Faktor XIII eigentlich nicht als notwendig, vor allem da bei bakterieller

Kontamination jedweder Genese auch die Substitution und Normalisierung des Faktor XIII-Gehaltes im Plasma mögliche Wundheilungsstörungen nicht verhindern kann, wofür wohl die Tatsache als Indiz gewertet werden darf, daß bei BAER et al (3) nach Magenresektion 50 % der Patienten mit Substitution Komplikationen der Wundheilung aufwiesen, ohne Substitution dagegen nur 20 %. Andererseits sollte man keine Möglichkeit ungenutzt lassen, die Anzahl von postoperativen Wundheilungsstörungen im Interesse von Patienten und Chirurgen sowie auch aus wirtschaftlichen Erwägungen heraus (20) soweit als möglich zu senken.

Nach den eigenen Ergebnissen und nach Analyse der relevanten Literatur scheinen dafür allerdings die Beachtung der von CRUSE et al (20) genannten Vorsichtsmaßnahmen und die Verwendung des Fibrinklebers vor allem zur Sicherung gastrointestinaler Anastomosen erfolgversprechender als eine Faktor XIII-Substitution. Oberstes Gebot für die Vermeidung von Wundheilungsstörungen bleibt jedoch nach wie vor das unbedingte Einhalten der Forderung nach möglichst optimaler Asepsis und nach gewebeschonendem operativen Vorgehen.

5.1. Zusammenfassung

Im Rahmen einer prospektiven Studie wurde am postoperativen Verlauf von 82 Patienten der Zusammenhang zwischen Faktor XIII und Wundheilung untersucht. Dabei wurden nur Patienten aus der Abdominalchirurgie betrachtet, und zwar mit den Diagnosen: maligne Veränderungen an Magen, Sigma und Rectum, Peritonitis, gastrointestinale Blutung, Cholelithiasis.

Es ließ sich weder für verminderte Faktor XIII-Konzentrationen noch für eine Anzahl anderer betrachteter Parameter ein statistisch signifikanter Zusammenhang ermitteln, was als Zeichen für die multifaktorielle Genese von Wundheilungsstörungen gewertet wurde. Außerdem wurde nachgewiesen, daß auch nach mehrwöchiger Lagerung von Blutkonserven der Faktor XIII-Gehalt weitgehend unverändert bleibt.

Die Ätiologie des postoperativen Abfalls unter besonderer Berücksichtigung schwerer entzündlicher Vorgänge wurde ebenso diskutiert wie das mögliche Vorgehen bei einer Substitutionstherapie, die aufgrund der eigenen Ergebnisse jedoch keinen positiven Einfluß auf die Wundheilung erwarten läßt.

6.1. Literaturverzeichnis

1) ALAMI, S. Y.; HAMPTON, J. W.; RACE, G. J.; SPEER, R.:

The relationship of plasma fibrinogen (factor I) level to fibrin stabilizing factor (factor XIII) activity.

Blood 31, 93 - 98 (1968)

2) AMRIS, C. J.; RANEK, L.:

A case of fibrinstabilizing factor (FSF) deficiency.

Thrombos. Diathes. Haemorrh. 14, 332 - 340 (1965)

3) BAER, U.; BAUKNECHT, J.; STANGL, T.; HÄRING, R.:

Verminderung von Wundheilungsstörungen durch prä- und postoperative quantitative Faktor XIII-Substitution.

Zbl. Chirurgie 105, 642 - 651 (1980)

4) BECK, E.; DUCKERT, F.; ERNST, M.:

The influence of fibrin stabilizing factor on the growth of fibroblasts in vitro and wound healing.

Thrombos. Diathes. Haemorrh. 6, 485 - 491 (1961)

5) BENEKE, G.; SCHMITT, W.:

Pathologisch-anatomische Aspekte der gestörten Wundheilung in Abhängigkeit vom Lebensalter.

Therapiewoche 21, 3358 - 3369 (1971)

6) BIEL, H.; BOHN, H.; RONNEBURGER, H.; ZWISLER, O.:

Wundheilungsbeschleunigung durch Faktor XIII.

Arzneim.Forsch. 21, 1429 - 1430 (1971)

7) BLEYL, U.:

Fibrinstabilisierender Faktor in der menschlichen Aorta.

Virch.Arch. Path. Anat. 342, 199 - 209 (1967)

8) BÖTTGER, G.; VORSTER, C.:

Die postoperative Bauchwandruptur.

Chirurg 40, 80 - 85 (1969)

9) BOHN, H.:

Immunologische Untersuchungen über Faktor XIII und das FSF-bindende Globulin.

Blut 28, 81 - 89 (1974)

10) BOHN, H.; BECKER, W.; TROBISCH, H.:

Die molekulare Struktur der fibrinstabilisierenden Faktoren des Menschen. II.Vergleichende immunologische Untersuchungen von Faktor XIII-Mangelplasmen und Normalplasmen.

Blut 26, 303 - 311 (1973)

11) BOHN, H.; HAUPT, H.:

Eine quantitative Bestimmung von Faktor XIII mit Anti-Faktor XIII-Serum.

Thrombos. Diathes. Haemorrh. 19, 309 - 315 (1968)

12) BOHN, H.; HAUPT, H.; KRANZ, T.:

Die molekulare Struktur der fibrinstatibilisierenden Faktoren des Menschen.

Blut 25, 235 - 248 (1972)

13) BOUHASIN, J. D.; ALTAY, C.:

Factor XIII deficiency : Concentrations in relatives of patients and in normal infants.

J. Pediatr. 72, 336 - 341 (1968)

14) BRAUN, K.; WENZEL, E.; BREDDIN, K.:

Gestörte Fibrinverfestigung bei chronischen Lebererkrankungen und Dysproteinämien.

Med. Welt 23, 1390 - 1392 (1972)

15) BRUHN, H.D.; POHL, J.:

Growth regulation of fibroblasts by thrombin, factor XIII and fibronectin.

Klin. Wochenschr. 59, 145 - 146 (1981)

16) BULUK, K.; JANUZKO, T.; OLDBROMSKI, J.:

Conversion of fibrin to desmofibrin.

Nature 191, 1093 - 1094 (1961)

17) CASSAU, D.; SIEWERT, R.; OSTEN, W.:

Fibrinstabilisierung und Fibrinolyse bei der vollständigen Wunddehiszenz.

Chirurg 40, 76 - 80 (1969)

18) COOKE, R. D.; HOLBROOK, J. J.:

The calcium-induced dissocation of human plasma clotting factor XIII.

Biochem. J. 141, 79 - 84 (1974)

19) COOPLAND, A.; ALKJAERZIG, N.; FLETCHER, A.P.:

Reduction in plasma factor XIII (fibrin stabilizing factor) concentration during pregnancy.

J. Lab. Clin. Med. 73, 144 - 153 (1969)

20) CRUSE, P. J. E.; FOORD, R.:

A five-year prospective study of 23649 surgical wounds.

Arch. Surg. 107, 206 - 209 (1973)

21) CUCUIANU, M. P.; VASILE, V. V.; POPESCU, T. A.; OPINCARU, A.; CRISNIC, I.; TAPALAGA, D.:

Clinical studies concerning factor XIII; with special reference to hyperlipemia.

Thrombos. Diathes. Haemorrh. 30, 480 - 493 (1973)

22) CURTIS, C. G.; BROWN, K. L.; CREDO, R. B.; DOMANIK, R. A.; GRAY, A.; STENBERG, P.; LORAND, L.:

Calcium-dependent unmasking of active center cysteine during activation of fibrin stabilizing factor.

Biochemistry 13, 3774 - 3780 (1974)

23) CURTIS, C. G.; LORAND, L.:

Fibrin-stabilizing factor (factor XIII).

Methods Enzymol. 45, 177 - 191 (1976)

24) DUCKERT, F.:

The fibrin stabilizing factor, factor XIII.

Blut 26, 177 - 179 (1973)

25) DUCKERT, F.; JUNG, E.; SHMERLING, D. H.:

A hitherto undescribed congenital haemorrhagic diathesis probably due to fibrin stabilizing factor deficiency.

Thrombos. Diathes. Haemorrh. 5, 179 - 186 (1961)

26) DÜRR, W.; HELLER, W.; KOSLOWSKI, L.; MATIS, P.:

Beitrag zum Nachweis und zur klinischen Bedeutung des Faktor XIII.

Med. Welt 20, 761 - 764 (1969)

27) DVILANSKY, A.; BRITTEN, A. F. H.; LOEWY, A. G.:

Factor XIII assay by an isotope method. I. Factor XIII (transamidase) in plasma, serum, leucocytes, erythrocytes and platelets and evaluation of screening tests of clot solubility.

Brit. J. Haemat. 18, 399 - 410 (1970)

28) ECKHARDT, B.; JEHMLICH, A.; NITZSCHE, L.:

Der Wert der präoperativen Bestimmung des Faktor XIII für die postoperativ auftretenden Wunddehiszenzen nach Laparotomien.

Zbl. Chirurgie 95, 433 - 436 (1970)

29) EGBRING, R.; ANDRASSY, K.; EGLI, H.; MEYER-LINDENBERG, J.:

Untersuchungen bei zwei Patienten mit kongenitalem Faktor XIII-Mangel.

Thrombos. Diathes. Haemorrh. 23, 313 - 339 (1970)

30) FOLK, J. E.:

Structure and catalytic properties of hepatic transglutaminase.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 202, 59 - 76 (1972)

31) FÜRSTENBERG, H. S.; SCHNEIDER, B.:

Erworbener Faktor XIII-Mangel und postoperative aseptische Wundheilungsstörungen.

Zbl. Chir. 100, 806 - 811 (1975)

32) GIERHAKE, F. W.; EBERT, K.; HAGEN, P.; PAPASTAVROU, N.; RICKMEYER, L.; STÖCKER, R.; VALK, H. U.; ZIMMERMANN, K.:

Gerinnungsphysiologische und immunologische Möglichkeiten und Perspektiven zur Prophylaxe postoperativer Wundheilungsstörungen und Infektionen.

Zbl. Chir. 100, 797 - 805 (1975)

33) GIERHAKE, F. W.; PAPASTAVROU, N.; ZIMMERMANN, K.; BOHN, H.; SCHWICK, H. G.:

Prophylaxe postoperativer Wundheilungsstörungen durch Faktor XIII-Substitution.

Dtsch. Med.Wschr. 99, 1004 - 1009 (1974)

34) GIERHAKE, F. W.; VOLKMANN, W.; BECKER, W.; SCHWARZ, H.; SCHWICK, H. G.:

Faktor XIII-Konzentration und Wundheilung.

Dtsch. Med. Wschr. 95, 1472 - 1475 (1970)

35) GLOVER, C. J.; McINTIRE, L. V.; BROWN, C. H.; NATELSON, E. A.:

Rheological properties of fibrin clots. Effects of fibrinogen concentration, factor XIII deficiency and factor XIII inhibition.

J. Lab. Clin. Med. 86, 644 - 656 (1975)

36) GORMSEN, J.; FLETCHER, A. R.; ALKJAERSIG, N.; SHERRY, S.:

Enzymic lysis of plasma clots: The influence of fibrin stabilization on lysis rates.

Arch. Biochem. Biophys. 120, 654 - 665 (1967)

37) HÄRING, R.; ECKART, J.:

Die Nahtinsuffizienz der oesophagealen Anastomose nach Gastrektomie und Kardiaresektion.

Langenbecks Arch. Chir. 328, 295 - 310 (1971)

38) HAVEMANN, K.; EGBRING, R.; GROPP, C.; SCHMIDT, M.; SODOMANN, C. P.:

Faktor XIII-Mangel bei akuter Leukämie des Erwachsenen: Ergebnisse einer Substitution mit Faktor XIII.

Klin. Wschr. 55, 801 - 809 (1977)

39) HAVERKATE, F.:

Lysis of crosslinked and non-crosslinked purified fibrin.

Thrombos. Diathes. Haemorrh. 34, 584 - 585 (1975)

40) HEDNER, U.; HENRIKSSON, P.; NILSSON, I. M.:

Factor XIII in a clinical material.

Scand. J. Haematol. 14, 114 - 119 (1975)

41) HENRIKSSON, P.; HEDNER, U.; NILSSON, I. M.; BOEHM, J.; ROBERTSON, B.; LORAND, L.:

Fibrin-stabilizing factor (factor XIII) in the fetus and the newborn infant.

Pediat. Res. 8, 789 - 791 (1974)

42) HERNANDEZ-RICHTER, H. J.; STRUCK, H.:

Die Wundheilung. Theoretische und praktische Grundlagen.

Georg Thieme Verlag Stuttgart (1970)

43) HERNANDEZ-RICHTER, H. J.; STRUCK, H.:

Vorgänge der Wundheilung.

in: Chirurgie der Gegenwart (I, 18),
Urban & Schwarzenberg, München - Wien - Baltimore (1980)

44) HOFBAUER, F.; ROKA, R.; ZEKERT, F.:

Faktor XIII und das Risiko postoperativer Wundheilungsstörungen.

Wien. Klin. Wschr. 91, 265 - 266 (1979)

45) HOSENFELD, D.; DÜNNWEBER, E.; KAISER, N.:

Das Verhalten des Faktor XIII nach Operationen. 2. Mitteilung.

Med. Welt 20, 1170 - 1173 (1969)

46) HOSENFELD, D.; KAISER, N.:

Das Verhalten des Faktor XIII nach Operationen. 1. Mitteilung.

Med. Welt 20, 286 - 288 (1969)

47) HUDRY-CLERGEON, G.; ARGUERIC, G.; POUIT, L.; SUSCILLON, M.:

Models proposed for the fibrinogen modecule and for the polymerisation process.

Thrombos. Res. 6, 533 - 541 (1975)

48) HUNTER, R. B.; KOLLER, F.; BECK, E.:

Fibrinogen and fibrin turnover of clotting factors.

Thrombos. Diathes. Haemorrh., Suppl. 13, 419 - 428 (1964)

49) INOSHITA, K.; SHANBERGE, J. N.:

A rapid quantitative assay method for fibrin-stabilizing factor (factor XIII).

Am. J. Clin. Path. 61, 85 - 91 (1974)

50) KANAIDE, H.; SHAINOFF, J. R.:

Crosslinking of fibrinogen and fibrin by fibrin-stabilizing factor (factor XIII).

J. Lab. Clin. Med. 85, 574 - 597 (1975)

51) KARGES, H. E.; HEIMBURGER, N.:

Gerinnungsfaktor XIII: Schnelltest bei Defizitverdacht.

Laborat. Blätter 28, 71 - 78 (1978)

52) KIDESS, E.; MILLER, H.; PREISNER, A.; BRIEL, R.:

Factor XIII levels in relation to gynaecological operations.

Arch. Gynecol. 227, 163 - 169 (1979)

53) KITCHENS, C. S.; NEWCOMB, T. F.:

Factor XIII.

Medicine (Balt) 58, 413 - 429 (1979)

54) KLINGEMANN, H. G.; EGBRING, R.; HAVEMANN, K.:

Structure of fibrin and fibrinmonomer in renal and hepatic failure.

Klin. Wochenschr. 58, 533 - 535 (1980)

55) KNOCHE, H.; SCHMITT, G.:

Autoradiographische Untersuchungen über den Einfluß des Faktor XIII auf die Wundheilung im Tierexperiment.

Arzneim.-Forsch. 26, 547 - 551 (1976)

56) KONISHI, K.; TAKAGI, T.:

Activation of fibrin stabilizing factor by trypsin and some of its properties after activation.

J. Biochem. 65, 281 - 284 (1969)

57) KOSLOWSKI, L.:

Wundentstehung - Wundheilung - Wundbehandlung.

in L. Koslowski, W. Irmer, K. A. Busche: Lehrbuch der Chirurgie, F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart - New York (1978)

58) KUMMER, D.; BUTTKEREIT, K.; KOSLOWSKI, L.:

Frühkomplikationen und Frühletalität verschiedener operativer Methoden bei der Gastrektomie.

Langenbecks Arch. Chir. 344, 195 - 205 (1977)

59) LAKI, K.; LORAND, L.:

On the solubility of fibrin clots.

Science 108, 280 (1948)

60) LEMPERLE, G.; HÖHLER, H.:

Wundheilung und Funktionszustand des retikuloendothelialen Systems.

Therapiewoche 21, 3392 - 3396 (1971)

61) LETHEBY, B. A.; DAVIS, R. B.; LARSEN, A. E.:

The effect of major surgical procedures on plasma and platelet levels of factor XIII.

Thrombos. Diathes. Haemorrh. 31, 20 - 29 (1974)

62) LINDNER, J.; HUBER, P.:

Biochemische und morphologische Grundlagen der Wundheilung und ihre Beeinflussung.

Med. Welt 24, 897 - 911 (1973)

63) LOEWY, A. G.; DUNATHAN, K.; GALLANT, J. A.; GARDNER, B.:

Fibrinase III. Some enzymatic properties.

J. Biol. Chem. 236, 2644 - 2647 (1961)

64) LORAND, L.; DOWNEY, J.; GOTCH, T.; JACOBSEN, A.; KOKURA, S.:

The transpeptidase system which crosslinks fibrin by γ-glutaminyl - ε -lysines bonds.

Biochem. Biophys. Res. Comm. 31, 222 - 230 (1968)

65) LORAND, L.; JACOBSON, A.:

Accelerated lysis of blood clots.

Nature 195, 911 - 912 (1962)

66) LORAND, L.; KONISHI, K.:

Activation of the fibrin stabilizing factor of plasma by thrombin.

Arch. Biochem. 105, 58 - 67 (1964)

67) LORAND, L.; KONISHI, K.; JACOBSON, A.:

Transpeptidation mechanism in blood clotting.

Nature 194, 1148 - 1149 (1962)

68) LORAND, L.; URAYAMA, T.; DEKUWIET, J. W. C.; NOSSEL, H. L.:

Diagnostic and genetic studies fibrin stabilizing factor with a new assay based on amine incorporation.

J. Clin. Invest. 48, 1054 - 1064 (1969).

69) LOSOWSKY, M. S.; WALLS, W. D.:
Mechanisms of acquired defects of the stabilization of fibrin.
Brit. J. Haemat. 20, 377 - 383 (1971)

70) MANDEL, E. E.; GERHOLD, W. M.:
Plasma fibrin-stabilizing factor: acquired deficiency in various disorders.
Amer. J. Clin. Path. 52, 547 - 557 (1969)

71) MARKTL, W.; RUDAS, B.:
The effect of factor XIII on wound granulation in the rat.
Thromb. Diath. Haemorrh. 32, 578 - 581 (1974)

72) MATACIC, S.; LOEWY, A. G.:
Transglutaminase activity of the fibrin crosslinking enzyme.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 24, 858 - 866 (1966)

73) MATTHIAS, F. R.:
Fibrinogen und Fibrinbildung.
Med. Welt 26, 1786 - 1789 (1975)

74) McDONAGH, J.: McDONAGH, R. P.:
Alternative pathways for the activation of factor XIII.
Brit. J. Haemat. 30, 465 - 477 (1975)

75) McDONAGH, J.; McDONAGH, R. P.; DELOGE, J. M.; WAGNER, R. H.:
Factor XIII in human plasma and platelets.
J. Clin. Invest. 48, 940 - 946 (1969)

76) McDONAGH, J.; WAGGONER, W. G.; HAMILTON, E. G.; HINDENACH, B.; McDONAGH, R. P.:
Affinity chromatography of human plasma and platelet factor XIII on organomercurial agarose.
Biochem. Biophys. Acta 446, 345 - 357 (1976)

77) McDONAGH, J.; WAGNER, R. H.:
Site of synthesis of plasma and platelet factor XIII.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 202, 31 - 40 (1972)

78) McDONAGH, R. P.; McDONAGH, J.; DUCKERT, F.:
The influence of fibrin crosslinking on the kinetics of urokinase-induced clot lysis.
Brit. J. Haematol. 21, 323 - 332 (1971)

79) MILOSZEWSKI, K.; LOSOWSKY, M. S.:
The half-life of factor XIII in vivo.
Brit. J. Haemat. 19, 685 - 690 (1970)

80) MILOSZEWSKI, K.; SHELTAWY, M. J.; LOSOWSKY, M. S.:
Fibrinolysis and factor XIII.
Acta Haemat. 52, 40 - 46 (1974)

81) MOSHER, D. F.:
Cross-linking of cold-insoluble globin by fibrin-stabilizing factor.
J. Biol. Chem. 250, 6614 - 6621 (1975)

82) MOUSSAWI, M.; STELTMANN, W.; BENFER, J.; STRUCK, H.:
Einfluß des Faktor XIII auf Wund- und Knochenheilung.
Akt. Chir. 13, 219 - 224 (1978)

83) NUSSBAUM, M.; MORSE, B. S.:
Plasma fibrin stabilizing factor activity in various diseases.
Blood 23, 669 - 678 (1964)

84) PATCHER, H. L.; RILES, T. S.:
Low dose heparin: bleeding and wound complications in the surgical patients.
Ann. Surg. 186, 669 - 674 (1977)

85) PETER, K.; SCHMITZ, E. R.:
Infusionstherapie, parenterale Ernährung und metabolische Entgleisung in der postoperativen Phase.
Langenbecks Arch. Chir. 352, 481 - 484 (1980)

86) PISANO, J. J.; BRONZERT, T. J.; PEYTON, M. P.; FINLAYSON, J. S.:
ε-(γ-glutamyl)lysine cross-links: determination in fibrin from normal and factor XIII-deficient individuals.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 202, 98 - 113 (1972)

87) POHL, J.; BRUHN, H. D.; CRISTOPHERS, E.:
Thrombin and fibrin-induced growth of fibroblasts: Role in wound repair and thrombus organization.
Klin. Wschr. 57, 273 - 277 (1979)

88) POPAT, D.; WEBER, G.; WENZEL, G.:
Gestörte Fibrinverfestigung bei chronischen Nierenerkrankungen.
Med. Welt 23, 1806 - 1808 (1972)

89) RAMPLING, M. W.:

The influence of factor XIII activity on the rate of lysis of fibrin.

Biochem. Soc. Trans. 5, 1438 - 1439 (1977)

90) RASCHE, H.:

Blutgerinnungsfaktor XIII und Fibrinstabilisierung.

Klin. Wschr. 53, 1137 - 1145 (1975)

91) RASCHE, H.; DIETRICH, M.; HIEMEYER, V.:

Untersuchungen über die Faktor XIII-Aktivität im Plasma bei akuter Leukämie.

Klin. Wschr. 50, 1017 - 1019 (1972)

92) RASCHE, H.; SCHLEYER, M.; DIETRICH, M.:

Die Anwendung der Polyacrylamidgel-Elektrophorese zur qualitativen Fibrinanalyse.

Klin. Wschr. 52, 233 - 237 (1974)

93) RATH, W.; STRÖDER, J.:

Über das Verhalten von Faktor XIII (FSF) bei gesunden Kindern und bei verschiedenen Krankheiten im Kindesalter.

Klin. Wschr. 50, 265 - 266 (1972)

94) RATNOFF, O. D.; STEINBERG, A. G.:

Inheritance of fibrin-stabilizing-factor deficiency.

Lancet 1968, I, 25 - 26

95) ROBBINS, K. C.:

A study on the conversion of fibrinogen to fibrin.

Amer. J. Physiol. 142, 581 - 588 (1944)

96) SCHEELE, J.; HERZOG, J.; MÜHE, E.:

Anastomosensicherung am Verdauungstrakt mit Fibrinkleber. Nahttechnische Grundlagen, experimentelle Befunde, klinische Erfahrungen.

Zbl. Chirurgie 103, 1325 - 1336 (1978)

97) SCHMER, G.:

A solid-phase radioassay for factor XIII activity (fibrin-stabilizing factor) in human plasma.

Br. J. Haematol. 24, 735 - 742 (1973)

98) SCHMIDTLER, F.; SCHILDBERG, F. W.; SCHRAMM, W.; GLEISNER, C.:

Zur Pathogenese der postoperativen Bauchwandruptur. I.: Klinische Untersuchungen zur Ermittlung gefährdeter Patientengruppen.

Münch. Med. Wschr. 119, 685 - 689 (1977)

99) SCHMITT, W.:

Das Problem der optimalen Wundheilung.

Zbl. Chir. 100, 1153 - 1161 (1975)

100) SCHRAMM, W.; SCHAARSCHMIDT, K.; SCHMIDTLER, F.; SCHILDBERG, F. W.:

Zur Pathogenese der postoperativen Bauchwandruptur. II.: Hämostaseologische Untersuchungen bei ausgewählten Patientengruppen.

Münch. Med. Wschr. 119, 690 - 694 (1977)

101) SCHWARTZ, M. L.; PIZZO, S. V.; HILL, R. L.; McKEE, P. A.:

The effect of fibrin-stabilizing factor on the subunit structure of human fibrin.

J. Clin. Invest. 50, 1506 - 1513 (1971)

102) SCHWARTZ, M. L.; PIZZO, S. V.; HILL, R. L.; McKEE, P. A.:

Human factor XIII from plasma and platelets. Molecular weights, subunit structures, proteolytic activation, and crosslinking of fibrinogen and fibrin.

J. Biol. Chem. 248, 1395 - 1407 (1973)

103) SCHWERING, H.; ZIMMERMANN, R. E.; WITTRIN, G.; KESSLER, B.:

Theoretische und klinische Aspekte der Fibrinvernetzung in der postoperativen Phase.

Chirurg 52, 41 - 45 (1981)

104) SIGG, P. E.; DUCKERT, F.:

Ein neuer Test zur Bestimmung des fibrinstabilisierenden Faktors (FSF).

Schweiz. Med. Wschr. 93, 1455 - 1456 (1963)

105) SORIA, A.; SORIA, C.; BOULARD, C.:

Fibrin stabilizing factor (F XIII) and collagen polymerization.

Experientia 31, 1355 - 1357 (1975)

106) SPÄNGLER, H. P.:

Gewebeklebung und lokale Blutstillung mit Fibrinogen, Thrombin und Blutgerinnungsfaktor XIII.

Wien. Klin. Wschr. 88, Supplementum 49 (1976)

107) STEWART, R. J.; DULEY, J. A.; ROSMAN, I.; FRASER, R.; ALLARDYCE, R. A.:

The wound fibroblast and macrophage. I: wound cell population changes observed in tissue culture.

Br. J. Surg. 68, 125 - 128 (1981)

108) STÜBINGER, B.; FRITSCHE, H. M.; STEMBERGER, A.; WIESMEIER, R.; PROKSCHA, G.; BLÜMEL, G.:

Klinische Erfahrungen mit Fibrinkleber in der Unfallchirurgie.

Langenbecks Arch. Chir. 352, 530 (1980)

109) TAKAGI, T.; DOOLITTLE, R. F.:

Amino acid sequence studies on factor XIII and the peptide released during its activation by thrombin.

Biochemistry 13, 750 - 756 (1974)

110) TAUBER, R.; SEIDEL, W.; SCHÄFER, R.:

Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Faktor XIII auf die Reißfestigkeit von Kaninchenfaszien.

Arzneim.-Forsch. 24, 1557 - 1559 (1974)

111) THIES, H. A.; BUSCH, H.; KOCH, G.; WENDEBOURG, R.:

Neue Erkenntnisse über die Pathogenese und Prophylaxe des Platzbauches.

Med. Welt 18, 320 - 329 (1967)

112) THIES, H. A.; RICHTER, U.:

Erworbener Faktor XIII-Mangel und klinische Chirurgie.

Med. Welt 32, 250 - 255 (1981)

113) TREDE, M.; LINDER, M. M.; WESCH, G.:

Die Indikation zur Relaparotomie bei postoperativer Peritonitis.

Langenbecks Arch. Chir. 352, 295 - 299 (1980)

114) TYLER, H. M.:

Studies on the activation of purified human factor XIII.

Biochem. Biophys. Acta 222, 396 - 404 (1970)

115) TYLER, H. M.; LACK, C. H.:

A tissue fibrin-stabilizing factor and fibrinolytic inhibition.

Nature 202, 1114 - 1115 (1964)

116) UEYAMA, M.; URAYAMA, T.:

The role of factor XIII in fibroblast proliferation.

Japan. J. Exp. Med. 48, 135 - 142 (1978)

117) WALLS, W. D.; LOSOWSKY, M. S.:

Plasma fibrin stabilizing factor activity (FSF) in normal subjects and patients with chronic liver disease.

Thrombos. Diathes. Haemorrh. 21, 134 - 143 (1969)

118) WILTZIUS, P.; HOFMANN, V.:
Conformational identity of human fibrinogen and monomeric fibrin.
Thrombos. Res. 19, 793 - 798 (1980)

119) WITZKE, G.:
Fibrinbildung und Fibrinstabilisierung.
Die gelben Hefte 19, 155 - 161 (1979)

120) ZÖLLER, H.:
Fibrinstabilisierung und Faktor XIII-Substitution bei malignen Tumoren.
Arzneim.-Forsch. 27, 1500 - 1502 (1977)

Herrn Prof. Dr. D. Kummer danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas sowie für die auch nach seinem Weggang von der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen fortgesetzte Betreuung.

Ebenso gilt mein Dank Frau Wackler-Pfender und all den Schwestern der Klinik, die mir durch ihre Mitarbeit bei der Gewinnung der Blutproben behilflich waren.

Am 12. März 1959 wurde ich, Hans-Joachim Blessing, als Sohn des Dr. med. Hans Blessing und der Zita Blessing, geb. Gaupp, in Tübingen geboren.

Ab April 1965 besuchte ich die Silcher-Grundschule in Tübingen, von wo ich am 1. September 1968 auf das Uhland-Gymnasium überwechselte. Dort bestand ich am 17. Mai 1977 das Abitur.

Im Wintersemester 1977/78 begann ich mein Medizinstudium an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen. Hier absolvierte ich am 28. August 1979 die ärztliche Vorprüfung, am 28. August 1980 den ersten Abschnitt und am 20. August 1982 den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung.

An der vorliegenden Dissertation arbeitete ich bis Juli 1981.

Am 18. Oktober 1982 trat ich am Städtischen Krankenhaus Friedrichshafen mein Praktisches Jahr an. Als Wahlfach entschied ich mich für das Fach Neurologie, das ich an der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen ableistete.

Den schriftlichen Teil der dritten ärztlichen Prüfung legte ich am 12. Oktober 1983 ab. Das mündliche Examen bestand ich am 21. Oktober 1983.